



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Disulone (dapson)
we wskazaniach:

- choroba Duhringa
- choroba Sneddon-Wilkinsona
- pemfigoid
- linijna IgA dermatoza pęcherzowa
- zapalenie naczyń związane z IgA
- choroba Haileya-Haileya
- zakażenie wirusem HIV
- pęcherzyca
- piodermia zgorzelinowa
- zespół Melkerssona-Rosenthala
- guzkowe zapalenie naczyń
- pokrzywka naczyniowa
- alergiczne zapalenie naczyń
- leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.12.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.5.2017)

Data ukończenia: 7 kwietnia 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	29
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	29
3.2. Opis badań włączonych do analizy	29
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	29
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
3.5. Podsumowanie	30
4. Opinie ekspertów klinicznych	32
5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
6. Podsumowanie	35
7. Źródła.....	40
8. Załączniki.....	42
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	42

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2017 (oceniane wskazania: choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórna postać toczenia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń).

Preparat Disulone (dapson) był przedmiotem oceny Agencji w:

- 2013 roku we wskazaniach:
 - ✓ choroba Dühringa,
 - ✓ pemfigoid oczny,
 - ✓ bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzeliowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła,
 - ✓ aftoza przewlekłe nawracająca, oraz
- 2017 roku we wskazaniach:
 - ✓ choroba Dühringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórna postać toczenia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące Stanowisk Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących wnioskowanej technologii.

Tabela 1. Stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Opinii/Rekomendacji	Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2013 z dnia 04.02.2013 r.	Zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) tabletki á 100 mg we wskazaniu: choroba Dühringa.	Pozytywna
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 13/2013 z dnia 04.02.2013 r.	Rekomendacja Prezesa i Stanowisko Rady przejrzystości zaznaczają, że stosowanie dapsonu powinno się ograniczać do szybkiego uzyskania poprawy i podtrzymania efektu, do czasu osiągnięcia pełnej skuteczności diety.	Pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2013 z dnia 04.02.2013 r.	Zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) tabletki á 100 mg we wskazaniu: pemfigoid oczny.	Pozytywna
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 14/2013 z dnia 04.02.2013 r.		Pozytywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 192/2013 z dnia 16.09.2013 r.	Zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) tabletki á 100 mg we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzeliowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła.	Pozytywna
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 122/2013 z dnia 16.09.2013 r.		Pozytywna

Nr i data wydania	Przedmiot Stanowiska/Opinii/Rekomendacji	Stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2014 z dnia 23.06.2014 r.	Zasadność wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) tabletki á 100 mg we wskazaniach: aftoza przewlekłe nawracająca.	Negatywna
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 159/2014 z dnia 23.06.2014 r.		Negatywna
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku	Zasadność wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniak obrączkowaty; obumieranie tłuszczowe, skórna postać tocznia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyńniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.	Pozytywna
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 19/2018 z dnia 21 lutego 2018 r.		Pozytywna

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 16 i 18.03.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od daty wyszukiwania z raportu z 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- **polskie:** Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (www.ptderm.pl), Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptn.net.pl/>), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (<https://ptneuro.pl/>), Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (<http://www.ptnaids.pl/>),
- **ogólnoeuropejskie:** European Academy of Dermatology and Venerology (www.eadv.org), European Dermatology Forum (www.euroderm.org), European League Against Rheumatism (www.eular.org), European Federation of Neurological Associations (<https://www.efna.net/>), European Academy of Neurology (<https://www.ean.org/>), European AIDS Clinical Society (<http://www.eacsociety.org/>),
- **światowe:** International league of associations for rheumatology (<http://www.ilar.org/>), World Federation of Neurology (<https://wfneurology.org/>), International Society for Infectious Diseases (<http://www.isid.org/>),
- **inne:** American Academy of Dermatology (www.aad.org), British Association of Dermatologists (www.bad.org.uk), American College of Rheumatology (www.rheumatology.org), American Academy of Neurology (<http://aan.com>), Centres for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>), National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>), National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov), Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>), National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>), Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>), Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>), New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>), Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

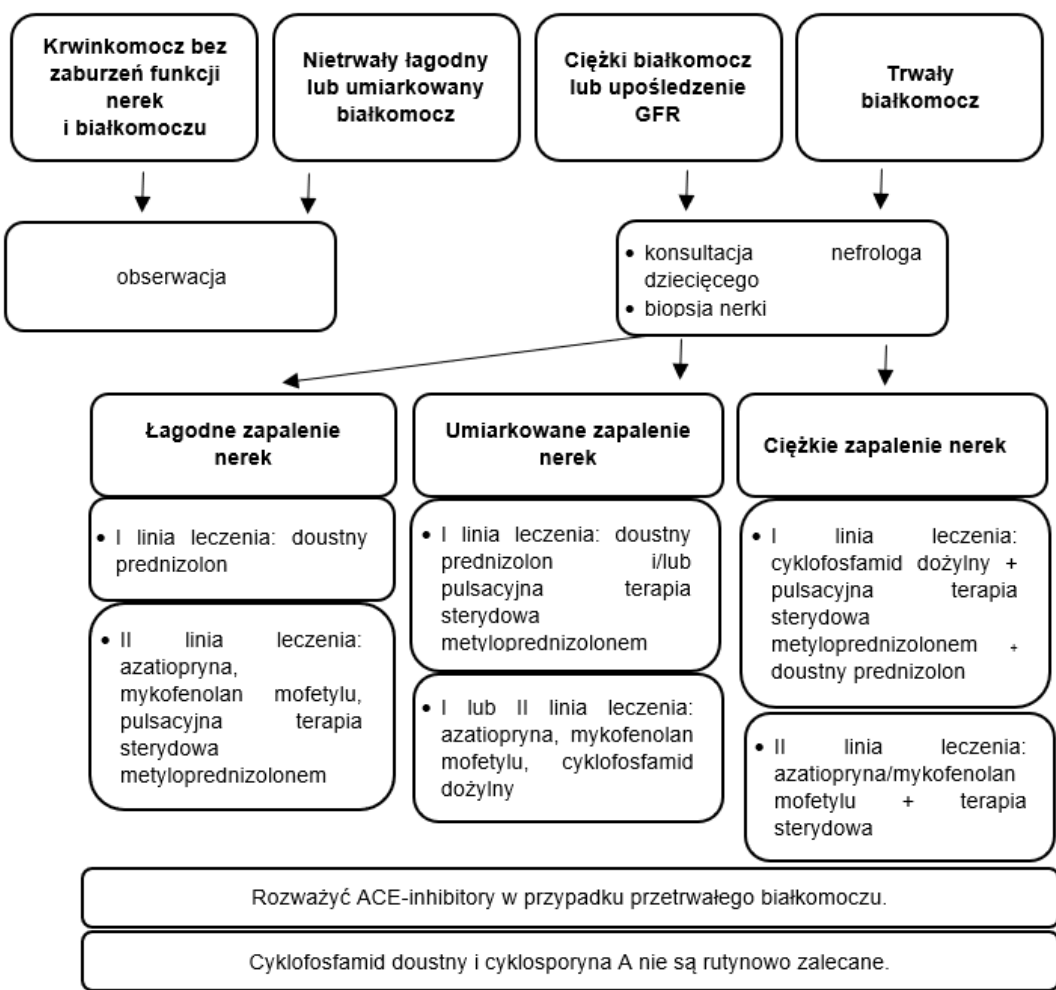
Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
choroba Duhringa	
BSD, 2019 (Brazylia)	<p>Konsensus dotyczący leczenia autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych, m. in. opryszczkowego zapalenia skóry</p> <p>Wskazano, że leczenie polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diecie bezglutenowej, • stosowaniu dapsonu: jest on lekiem z wyboru w opryszczkowym zapaleniu skóry, ponieważ łagodzi świąd w kilka godzin i usuwa zmiany skórny w kilka dni (po odstawieniu leku stan powraca w ciągu 24-48 godzin), • stosowaniu innych alternatywnych leków: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sulfasalazyny (lek I linii w przypadku, kiedy nie można zastosowania dapsonu w związku z działaniami niepożądanymi lub, rzadziej, brakiem odpowiedzi na leczenie), ✓ kolchicyny, cyklosporyny, heparyny, tetracykliny, nikotynamidu (dane pochodzące z opisów przypadków), ✓ wskazano, że opryszczkowe zapalenie skóry nie reaguje na systemowe kortykosteroidy, a leki przeciwhistaminowe mają ograniczony wpływ na świąd. Zastosowanie silnych, miejscowych kortykosteroidów może przynieść chwilową ulgę w zakresie świądu, ale ich stosowanie jest dozwolone tylko w ostrej fazie choroby, aż do osiągnięcia korzyści z leczenia systemowego, ✓ w przypadkach opornych na leczenie może być wskazane zastosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak: metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mofetylu. Alternatywą są również leki immunobiologiczne, takie jak: rytuksymab. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
GSD, 2019 (Niemcy)	pemfigoid
	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in. pemfigoidu pęcherzowego</p> <p><u>W wytycznych wskazano rekomendacje dotyczące leczenia pemfigoidu pęcherzowego w podziale na ciężkość jego postaci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku łagodnego pemfigoidu pęcherzowego rekomendowane jest leczenie miejscowe propionianem klobetazolu [↑↑, silny konsensus (100%)], • w przypadku umiarkowanego pemfigoidu pęcherzowego: leczenie propionianem klobetazolu jest rekomendowane, natomiast terapia skojarzona z leczeniem systemowym może być rekomendowana, jeżeli jest konieczna [↑↑/↑, konsensus (89%)], • w przypadku ciężkiego pemfigoidu pęcherzowego: leczenie propionianem klobetazolu jest rekomendowane, zwykle w połączeniu z terapią systemową [↑↑, silny konsensus (100%)]. <p><u>W wytycznych wskazano rekomendacje dla terapii indukcyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów przyjmujących kortykosteroidy ogólnoustrojowe, w przypadku osiągnięcia kontroli choroby zaleca się zmniejszanie dawki kortykosteroidów. W przypadku leczenia długotrwałego zaleca się stosowanie kortykosteroidów poniżej poziomu fizjologicznego. Szybkość zmniejszania dawki zależy od aktywności choroby [↑↑, silny konsensus (100%)], • w przypadku braku kontroli choroby podczas zmniejszania dawki kortykosteroidów ogólnoustrojowych może być zalecany powrót do dawki początkowej [↑, silny konsensus (100%)], • alternatywnie może być zalecane dodanie leku adjuwantowego lub zamiana leku adjuwantowego stosowanego do tej pory [↑, silny konsensus (100%)], • terapia ogólnoustrojowa przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymabem): w przypadku całkowitej remisji po 3–6 miesiącach można zalecić zmniejszenie dawki i odstawienie kortykosteroidu. W przypadku nawrotu choroby po całkowitej remisji, może być zalecane ponowne rozpoczęcie leczenia przeciwciałami anti-CD20 (np. rytuksymabem), ewentualnie w skojarzeniu z kortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo [↑, konsensus (92%)], • w przypadku odpowiedzi na leczenie, ale przy braku pełnej remisji po 6 miesiącach, może być zalecane ponowne zastosowanie przeciwciała anti-CD20, np. rytuksymabu [↑, konsensus (100%)]. <p><u>W wytycznych wskazano rekomendacje dla terapii podtrzymującej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęcie terapii ogólnoustrojowej prednizolonem, potencjalnie z adjuwantową terapią immunosupresyjną/immunomodulującą [↑↑, silny konsensus (100%)], • alternatywnie, niższe leki mogą być rekomendowane w monoterapii lub jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z kortykosteroidami (kolejność alfabetyczna): <ul style="list-style-type: none"> ✓ azatiopryna (tylko jako leczenia adjuwantowe), ✓ dapson (jako leczenie adjuwantowe lub monoterapia), ✓ doksycyklina (w monoterapii lub w skojarzeniu z nikotynamidem), ✓ metotreksat (jako leczenie adjuwantowe lub monoterapia), ✓ mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy (tylko jako leczenie adjuwantowe), [↑, silny konsensus co do wyboru opcji terapeutycznych (100%); większość opowiedziała się za kolejnością alfabetyczną (54%), natomiast część ekspertów optowała za preferowaniem dapsonu i doksycykliny] • dla pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji klinicznej podczas rekomendowanej terapii indukcyjnej, istnieją następujące opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none"> ✓ mogą być rekomendowane: wysokie dawki immunoglobuliny podawanej dożylnie, immunoadsorpcja/plazmafereza, przeciwciała anti-CD20, np. rytuksymab [↑, silny konsensus (100%)], ✓ mogą być rozważone: cyklofosfamid, przeciwciała monoklonalne anti-IgE [0, silny konsensus (100%)]. <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p>↑↑ – silna rekomendacja. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako ogólnie przyjęte podejście.</p> <p>↑ – słaba rekomendacja. Wybór interwencji powinien być dokonany z uwzględnieniem konsekwencji, jakie mogą się z nią wiązać, biorąc pod uwagę preferencje indywidualne pacjenta.</p> <p>0 – brak zaleceń odnośnie interwencji. Nie można aktualnie wydać jednoznacznej rekomendacji w związku z np. brakiem dostępnych dowodów naukowych, niejasny lub niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści, inne).</p> <p>↓ – rekomendacja przeciwko stosowaniu interwencji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>BSD_2, 2019 (Brazylia)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych, m. in. pemfigoidu pęcherzowego oraz pemfigoidu błony śluzowej</p> <p><u>LECZENIE PEMFIGOIDU PĘCHERZOWEGO</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że zalecenia dotyczące leczenia pemfigoidu pęcherzowego opierają się bardziej na doświadczeniu klinicznym, niż na wynikach badań z grupą kontrolną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w rozległej postaci choroby główną opcją terapeutyczną są kortykosteroidy ogólnoustrojowe (rekomendowany jest prednizon w formie doustnej), • duże badania z grupą kontrolną raportują potencjalną skuteczność kortykosteroidów miejscowych, • w niektórych przypadkach konieczne może okazać się zastosowanie pulsacyjnej terapii sterydowej z zastosowaniem metyloprednizonu, • niektórzy eksperci stosowanie leków immunosupresyjnych uważają tylko za leczenie II linii, gdy monoterapia kortykosteroidami nie przynosi efektów lub gdy jest przeciwwskazana. Najczęściej stosowanymi są: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, chlorambucyl i cyklofosfamid, • leczenie skojarzone nikotynamidu z minocykliną lub tetracykliną może być zastosowane jako opcja terapeutyczna, • dapson może być zastosowany, zwłaszcza w przypadku zajęcia błony śluzowej, i potwierdzić wartość miejscowych immunomodulatorów takich jak takrolimus, • w przypadku pacjentów opornych na leczenie można zastosować: immunoglobuliny podawane dożylnie, plazmaferezę lub immunoterapię przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymabem). <p><u>LECZENIE PEMFIGOIDU BŁONY ŚLUZOWEJ</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że wybór odpowiedniego leczenia zależy od kilku czynników, włączając w to miejsce występowania choroby, jej nasilenie i progresję. Pacjent zaliczany jest do grupy niskiego ryzyka, kiedy zmiany chorobowe ograniczone są do błony śluzowej jamy ustnej oraz do grupy wysokiego ryzyka, kiedy zmiany obejmują: zmiany oczne, gardłowe, krtaniowe, przełykowe oraz zmiany na narządach płciowych. Leczenie pacjentów z grupy niskiego ryzyka jest leczeniem zachowawczym, w miarę możliwości ograniczającym się do leczenia miejscowego, natomiast pacjentom z grupy wysokiego ryzyka powinno proponować się agresywną terapię z wczesnym rozpoczęciem leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>W związku z brakiem dużych, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych dla tej grupy chorych, rekomendacje oparte są na opinii ekspertów oraz raportach z literatury:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie miejscowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kortykosteroidy – stanowią I linię leczenia dla pacjentów niskiego ryzyka, ze zmianami chorobowymi ograniczonymi do błony śluzowej jamy ustnej z lub bez zajęcia skóry. Mogą być również przydatne jako leczenie adjuwantowe w bardziej ciężkich przypadkach choroby, ✓ takrolimus – generalnie jest zalecany u pacjentów z nawrotem zmian chorobowych, ✓ higiena jamy ustnej, • leczenie ogólnoustrojowe <ul style="list-style-type: none"> ✓ antybiotyki – takie jak: dapson, inne sulfonamidy oraz tetracyklina z lub bez nikotynamidu mogą być skuteczne w leczeniu pemfigoidu błon śluzowych. Dapson jest często stosowany jako leczenie I linii mające na celu kontrolę zlokalizowanych zmian chorobowych, które nie zareagowały na terapię miejscową lub rozległych, wolno postępujących zmian, które reagują na leczenie ogólnoustrojowe. W przypadku odpowiedzi częściowej można je połączyć z kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub lekami immunosupresyjnymi. Terapia miejscowa powinna być utrzymana jako leczenie adjuwantowe. Jeżeli choroba nie jest wystarczająco kontrolowana mogą być zastosowane leki takie jak: tetracyklina lub doksycyklina lub nikotynamid, ✓ kortykosteroidy ogólnoustrojowe (w tym pulsacyjna terapia sterydowa) – stanowią I linię leczenia u pacjentów z ciężkim, rozległym i szybko postępującym pemfigoidem błon śluzowych. Możliwe jest połączenie z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i metotreksat – celem jest zmniejszanie kortykosteroidów, tak aby pacjent pozostał na monoterapii lekiem immunosupresyjnym. Leczenie miejscowe może być stosowane jako adjuwantowe, • leczenie immunosupresyjne <ul style="list-style-type: none"> ✓ azatiopryna – jest jedną z opcji leczenia uzupełniającego, z wyjątkiem sytuacji, kiedy choroba jest szybko postępująca i zagraża uszkodzeniu wzroku, ✓ mykofenolan mofetylu, ✓ metotreksat – nie jest powszechnie stosowany w pemfigoidzie błon śluzowych, można go jednak rozważyć jako opcję leczenia u pacjentów z przeciwwskazaniami do innych leków lub u tych, u których stosowanie innego leczenia adjuwantowego nie przyniosło efektów, ✓ cyklofosfamid – jego stosowanie zarezerwowane jest dla pacjentów z ciężką postacią lub szybko postępującą chorobą lub tych, u których stosowanie innych leków immunosupresyjnych nie przyniosło efektów, ✓ immunoglobuliny – nie jest to leczenie pierwszego wyboru, ale może być skuteczne u pacjentów z poważnie wyniszczającą, potencjalnie śmiertelną i szybko postępującą chorobą. Kandydatami do tej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>terapii mogą być również pacjenci, którzy nie reagują na terapię konwencjonalną, mają w czasie niej poważne działania niepożądane prowadzące do tej przerwania lub mają przeciwwskazania do jej stosowania,</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ rytuksymab – nie jest lekiem pierwszego wyboru, ale z sukcesem można stosować go w leczeniu ciężkiego tętniczego nadciśnienia płucnego, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię konwencjonalną lub mieli poważne działania niepożądane/przeciwwskazania, ✓ leki przeciw TNF-alfa – na ogół są wskazane dla osób, które wymagają agresywnego leczenia ogólnoustrojowego, nie reagują na terapię konwencjonalną, mają poważne działania niepożądane/przeciwwskazania. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie korzystano.</i></p>
linijna IgA dermataza pęcherzowa	
<p>BSD, 2019 (Brazylia)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych, m. in. linijnej IgA dermatazy pęcherzowej</p> <p>W dokumencie wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe kortykosteroidy stosowane na skórę oraz błony śluzowe mogą być bardzo skuteczne jako monoterapia w chorobie łagodnej lub jako leczenie dodane w terapii ogólnoustrojowej, • najlepszą opcją terapii ogólnoustrojowej są sulfony (dapson – leczenie I linii) i sulfonamidy – leczenie alternatywne dla dapsonu (sulfapirydyna lub sulfametoksypirydazyna), mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z dapsonem, • w przypadku niezadawalających efektów leczenia, może być konieczne zastosowanie dodatkowo kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych, takich jak: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, cyklofosfamid i miejscowo – takrolimus. Istnieją również ograniczone doniesienia o korzyściach płynących ze stosowania kolchicyny, • istnieją doniesienia o sukcesie terapeutycznym makrolidów, takich jak: erytromycyna oraz kombinacja tetracykliny i nikotynamidu, • istnieją inne środki, które można stosować, takie jak trimetoprim z sulfametoksazolem i oksacylina, • w ostatnich latach z powodzeniem stosowano stosunkowo nowe i bezpieczne strategie terapeutyczne, takie jak dożylna immunoglobulina i immunoabsorpcja, • istnieją opisy przypadków, w których zastosowano rytuksymab, • leczenie systemowe należy stosować do czasu pełnej remisji klinicznej, po czym należy ustalić dawki podtrzymujące leków. W przypadku nawrotu choroby terapii powinna być wznowiona i kontynuowana do czasu ustąpienia wszystkich zmian. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
zapalenie naczyń związane z IgA	
<p>SHARE, 2019 (Europa)</p>	<p>Europejski konsensus dotyczący diagnozowania oraz leczenia zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A</p> <p><u>Leczenie przeciwbólowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku artropatii/bólu brzucha związanego z zapaleniem naczyń związanym z IgA należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbólowe (4 D), • niesteroidowe leki przeciwzapalne nie są przeciwwskazane do stosowania w zapaleniu naczyń związanych z IgA jeśli czynność nerek jest prawidłowa (4 D), <p><u>Zastosowanie kortykosteroidów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie kortykosteroidami jest przeznaczone dla pacjentów z zapaleniem jąder, zapaleniem naczyń mózgowych, krwotokiem płucnym oraz innymi ciężkimi objawami zapalenia naczyń zagrażającymi życiu lub funkcjonowaniu organów (4 D), • wytyczne wymieniają doustne glikokortykosteroidy, takie jak: prednizon i prednizolon oraz dożylny metyloprednizolon, który może być rozważony w terapii pulsacyjnej ciężkich przypadków, • stosowanie glikokortykosteroidów w celu profilaktyki zapalenia nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA nie jest wskazane (1B A). <p><u>Zapaleniem naczyń związane z IgA powikłane zapaleniem nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu profilaktyki/ograniczeniu wtórnemu uszkodzeniu kłębuszków nerkowych u pacjentów z przetrwałym białkomoczem należy rozważyć zastosowanie ACE-inhibitorów (4 D), • doustny prednizolon powinien być zastosowany jako I linia leczenia u pacjentów z łagodnym zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), • azatiopryna, mykofenolan mofetylu i/lub pulsacyjna terapia sterydowa z zastosowaniem metyloprednizolonu, mogą być zastosowane jako II linia leczenia pacjentów z zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (po biopsji nerki) (4 D),

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> doustny prednizolon i/lub pulsacyjna terapia sterydowa z zastosowaniem metyloprednizolonu powinny być zastosowane jako I linia leczenia u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid dożylny mogą być zastosowane jako I lub II linia leczenia u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), cyklosporyna A oraz cyklofosfamid doustny nie mogą być stosowane rutynowo u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), podobnie jak w przypadku innych, ciężkich układowych zapaleniach małych naczyń, cyklofosfamid dożylny z pulsacyjną terapią sterydową z zastosowaniem metyloprednizolonu i/lub doustnego prednizolonu są rekomendowane jako I linia leczenia u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), azatiopryna i mykofenolan mofetylu, w połączeniu z terapią sterydową mogą być stosowane jako terapia podtrzymująca u pacjentów z ciężkim zapaleniem nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA (4 D), jeden ze schematów leczenia zapalenia nerek w przebiegu zapalenia naczyń związanego z IgA został przedstawiony na rycinie poniżej (4 D).  <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>Poziom dowodów naukowych: Ia – metaanaliza badań kohortowych; Ib – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa – badania kohortowe; IIb – badania kliniczno-kontrolne, III – nie porównawcze badania opisowe; IV – opinia eksperta</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o 1 poziom dowodów naukowych; B – rekomendacja oparta o 2 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1; C – rekomendacja oparta o 3 poziom</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>dowodów naukowych lub dowodu naukowe ekstrapolowane z poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta o 4 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 3</p>
<p>JDA, 2020 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in.: owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne zaliczają do nich m.in.: zapalenie naczyń związane z IgA)</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (1C). Rekomendowane jest również dodatkowe stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych takich jak: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna (1D), • wysokie dawki immunoglobulin podawanych dożylnie są wskazywane jako opcja leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń, jeżeli inne opcje terapii są nieskuteczne (2C), • w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie zachowawcze. Proponuje się nie przeprowadzać leczenia chirurgicznego – dowody na ich skuteczność nie są wystarczające (2C). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> 1 – rekomendowane (silna rekomendacja); 2 – proponowane jako opcji leczenia (słaba rekomendacja) A – silne dowody naukowe; B – umiarkowane dowody naukowe; C – słabe dowody naukowe; D – bardzo słabe dowody naukowe</p>
<p>JCS, 2017 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołów zapalenia naczyń, m.in. zapalenia naczyń związanego z immunoglobuliną A (wersja opublikowana w 2020 r.)</p> <p><u>Leczenie manifestacji pozanerkowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwhistaminowe podawane są w bolesnym obrzęku i przy swędzeniu skóry (IIb C), • niesteroidowe leki przeciwzapalne podawane są przy objawach ze strony stawów (IIa C), • jeżeli ciężkie objawy brzuszne nie mogą być opanowane przez podanie leków przeciwbólowych podaje się glukokortykoidy (IIa C), • w przypadku obniżenia poziomu czynnika XIII w osoczu krwi $\leq 90\%$ z towarzyszącymi objawami ze strony brzucha oraz stawów, należy rozważyć podanie koncentratu XIII czynnika krzepnięcia osocza ludzkiego (IIa B). <p><u>Leczenie choroby powikłanej zapaleniem nerek:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • klasa I-II w <i>International Study of Kidney Disease in Children</i> (ISKDC): <ul style="list-style-type: none"> ✓ często podaje się leki przeciwplatekcyjne (IIb C), • klasa III-IV w <i>International Study of Kidney Disease in Children</i> (ISKDC) – do rozważenia leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ glukokortykoidy (prednizon/prednizolon) (IIc C), ✓ pulsacyjna terapia sterydowa + urokinaza + cyklofosfamid (IIa C), ✓ azatiopryna + glukokortykoid (IIa C), ✓ mykofenolan mofetylu +/- glukokortykoid – osoby dorosłe (IIb C), ✓ cyklosporyna A +/- glukokortykoid (IIb C), ✓ terapeutyczna wymiana osocza (IIb C) – istnieją doniesienia, że jest skuteczna u dzieci, ✓ cyklofosfamid +/- glukokortykoid są nieskuteczne (III B), ✓ istnieją dowody sugerujące skuteczność tonsillektomii zastosowanej z pulsacyjną terapią sterydową (IIa C). <p>Wskazano, że zalecenia te opierają się głównie na doniesieniach naukowych dotyczących populacji pediatrycznej – opisano, że zalecenia KDIGO sugerują, aby leczenie dorosłych z zapaleniem naczyń związanym z IgA powikłanym zapaleniem nerek było podobne do leczenia dzieci.</p> <p>W wytycznych wymieniono leki możliwe do zastosowania w zapaleniu naczyń związanym z IgA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy pozanerkowe (skórne, artralgia, ból brzucha): <ul style="list-style-type: none"> ✓ leki antyhistaminowe/antyalegiczne (IIb C), ✓ niesteroidowe leki przeciwzapalne (IIa C), ✓ glukokortykoidy (IIa C), ✓ koncentrat XIII czynnika krzepnięcia osocza ludzkiego (IIa B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • objawy nerkowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ leki przeciwplatekcyjne (IIb C), ✓ glukokortykoidy (IIa C), ✓ pulsacyjna terapia sterydowa + urokinaza + cyklofosfamid (IIa C), ✓ glukokortykoid + azatiopryna (IIa C), ✓ glukokortykoid + mykofenolan mofetylu (IIb C), ✓ glukokortykoid + cyklosporyna A (IIb C), ✓ terapeutyczna wymiana osocza (IIb C), ✓ cyklofosfamid (III B), ✓ tonsillektomia + pulsacyjna terapia sterydowa (IIa C). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>I – leczenie powinno być zastosowane; IIa – zastosowanie tego leczenia jest uzasadnione; IIb – leczenie może być rozważone; III – leczenie nie powinno być zastosowane, ponieważ nie jest pomocne i może być szkodliwe</i></p> <p><i>A – dowody naukowe pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliza; B – dowody naukowe pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z badań nierandomizowanych; C – dane pochodzą jedynie z konsensusu opinii ekspertów</i></p>
zakażenie wirusem HIV	
CDCP/IDSA, 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania oraz leczenia infekcji oportunistycznych u dorosłych i młodzieży z zakażeniem wirusem HIV</p> <p><u>ZAPOBIEGANIE I LECZENIE ZAPALENIA PŁUC SPOWODOWANEGO <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna (liczba CD4 <200 komórek/mm³ (AI) lub odsetek CD4 <14% (BII) lub liczba CD4 >200 komórek/mm³, ale <250 komórek/mm³, gdy rozpoczęcie terapii przeciwretrowirusowej musi być opóźnione, a monitorowane liczby CD4 nie jest możliwe (BII)): <ul style="list-style-type: none"> ✓ pacjenci, którzy otrzymują pirymetaminę/sulfadiazynę w celu leczenia lub zapobiegania toksoplazmozie, nie wymagają dodatkowej profilaktyki PCP (AII), ✓ terapia preferowana <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (AI), ✓ terapie alternatywne <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (inne dawkowanie niż w terapii preferowanej) (BI), ○ dapson (BI), ○ dapson + pirymetamina + leukoworyna (BI), ○ pentamidyna w aerozolu (BI), ○ atowakwon (BI), ○ atowakwon + pirymetamina + leukoworyna (CIII), • leczenie PCP (czas trwania: 21 dni (AII)): <ul style="list-style-type: none"> ✓ leczenie umiarkowanego-ciężkiego PCP (wskazane są dodatkowo kortykosteroidy): <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ➢ TMP-SMX (AI), ○ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ➢ pentamidyna (AI), ➢ prymachina + klindamycyna (AI), ○ dodatkowe kortykosteroidy (prednizon lub metyloprednizon podawany dożylnie), ✓ leczenie łagodnego-umiarkowanego PCP: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ➢ TMP-SMX (AI), ○ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ➢ dapson + trimetoprim (BI), ➢ prymachina + klindamycyna, ➢ atowakwon,

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka wtórna: <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (AI), ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (inne dawkowanie niż w terapii preferowanej) (BI), ○ dapson (BI), ○ dapson + pirymetamina + leukoworyna (BI), ○ pentamidyna w aerozolu (BI), ○ atowakwon (BI), ○ atowakwon + pirymetamina + leukoworyna (CIII). <p><u>ZAPOBIEGANIE I LECZENIE ZAPALENIA MÓZGU WYWOŁANEGO ZAKAŻENIEM <i>Toxoplasma gondii</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna (pozytywny wynik IgG dla toksoplazmozy, CD4 <100 komórek/mm³ (AII)): <ul style="list-style-type: none"> ✓ wszystkie schematy profilaktyki pierwotnej toksoplazmozy są również skuteczne w zapobieganiu PCP, ✓ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (AII), ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX (inne dawkowanie niż w terapii preferowanej) (BIII), ○ dapson + pirymetamina + leukoworyna (BI), ○ atowakwon (CIII), ○ atowakwon + pirymetamina + leukoworyna (CIII), • leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (AI), w przypadku braku dostępności pirymetaminy – TMP-SMX (BI), ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pirymetamina + leukoworyna + klindamycyna (AI), ○ TMP-SMX (BI), ○ atowakwon + pirymetamina + leukoworyna (BII), ○ atowakwon + sulfadiazyna (BII), ○ atowakwon (BII), • terapia podtrzymująca: <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ pirymetamina + sulfadiazyna + leukoworyna (AI), ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ klindamycyna + pirymetamina + leukoworyna (BI), ○ TMP-SMX (BII), ○ atowakwon + pirymetamina P leukoworyna, ○ atowakwon + sulfadiazyna (BII), ○ atowakwon (BII). <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – rekomendacja silna; B – rekomendacja umiarkowana; C – rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>I – jedno lub więcej RCT z klinicznymi i/lub zwalidowanymi laboratoryjnymi punktami końcowymi; II – jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych lub kohortowych badań obserwacyjnych z długoterminowymi klinicznymi punktami końcowymi; III – opinia ekspercka</i></p>
EASC, 2020 (Europa)	<p><u>Zalecenia dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV</u></p> <p><u>ZAPALENIE PŁUC SPOWODOWANE <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna (rozpocząć gdy liczba CD4 <200 komórek/μL lub odsetek CD4 <14%; zakończyć, gdy liczba CD4 >100 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 3 miesiące): <ul style="list-style-type: none"> ✓ negatywna lub pozytywna serologia dla toksoplazmozy: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX, ✓ negatywna serologia dla toksoplazmozy:

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ pentamidyna, ○ dapson, ○ atowakwon, ✓ pozytywna serologia dla toksoplazmozy <ul style="list-style-type: none"> ○ dapson + pirymetamina + kwas folinowy, ○ atowakwon +/- pirymetamina + kwas folinowy, • leczenie (czas trwania: co najmniej 21 dni; następnie profilaktyka wtórna do momentu, gdy liczba CD4 >200 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 3 miesiące): <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX + prednizon, ✓ terapie alternatywne dla umiarkowanego-ciężkiego PCP: <ul style="list-style-type: none"> ○ prymachina + klindamycyna/pentamidyna + prednizon (ew. + kaspofungina lub inne echinokandyny), ✓ terapie alternatywne dla łagodnego-umiarkowanego PCP: <ul style="list-style-type: none"> ○ prymachina + klindamycyna, ○ atowakwon, ○ dapson + trimetoprim, • profilaktyka wtórna/leczenie podtrzymujące (leki takie jak przy profilaktyce pierwotnej; zakończyć, gdy liczba CD4 >200 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 3 miesiące). <p><u>ZAPALENIE MÓZGU ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM <i>Toxoplasma gondii</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna (rozpocząć gdy liczba CD4 <200 komórek/μL lub odsetek CD4 <14%; zakończyć, gdy liczba CD4 >100 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 3 miesiące): <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ TMP-SMX + prednizon, ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ atowakwon, ○ dapson/atowakwon + pirymetamina + kwas folinowy, • leczenie (czas trwania: 6 tygodni; następnie profilaktyka wtórna do momentu, gdy liczba CD4 >200 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 6 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ pirymetamina + klindamycyna/atowakwon/azytromycyna + kwas folinowy, ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pirymetamina + sulfadiazyna + kwas folinowy, ○ sulfadiazyna + atowakwon, • profilaktyka wtórna/leczenie podtrzymujące (leki takie jak przy profilaktyce pierwotnej; zakończyć, gdy liczba CD4 >200 komórek/μL i HIV-VL niewykrywalny ponad 6 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapie alternatywne: <ul style="list-style-type: none"> ○ sulfadiazyna/klindamycyna/atowakwon + pirymetamina + kwas folinowy, ○ atowakwon, ○ TMP-SMX. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
PTN_AIDS, 2019 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczące zasad opieki nad osobami zakażonymi HIV</p> <p>ZAKAŻENIA HIV U DZIECI</p> <p>Profilaktyka zakażenia <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktykę PCP rozpoczyna się u wszystkich niemowląt wysokiego ryzyka transmisji wertykalnej od 5 tygodnia życia (stosuje się ją do czasu wykluczenia zakażenia), • u dziecka z potwierdzonym zakażeniem HIV profilaktykę pneumocystozy stosuje się przez cały pierwszy rok życia, niezależnie od wartości limfocytów CD4, • u dzieci > 1 roku życia profilaktyka pierwotna PCP obowiązuje wszystkie dzieci z głębokim niedoborem odporności, • w profilaktyce pierwotnej i wtórnej stosuje się kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol, TMP-SMX). W przypadku uczulenia na kotrimoksazol alternatywnie można stosować dapson (u dzieci \geq 1 miesiąca życia). W dalszej kolejności: atowakwon i pentamidyna (w nebulizacji dla dzieci starszych).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Profilaktyka zakażenia <i>Toxoplasma gondii</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • celem profilaktyki pierwotnej jest zapobieganie toksoplazmozie ośrodkowego układu nerwowego, • lekiem z wyboru jest kotrimoksazol (TMP-SMX). Alternatywnie u dzieci w 1 miesiącu życia zastosować można dapson + pirymetamina + leukoworyna, powyżej 1 miesiąca życia – atowakwon. <p>ZAKAŻENIA GRZYBICZE</p> <p>Pneumocystozowe zapalenie płuc</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna. Zaleca się zastosowanie profilaktyki pierwotnej u wszystkich pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <200 kom/μl lub odsetkiem limfocytów CD4 <14, nawracającą grzybicą jamy ustnej i gardła, innymi zakażeniami oportunistycznymi wskazującymi na AIDS oraz w przypadku braku możliwości regularnego monitorowania co 1-3 miesiące liczby CD4, gdy wynosi ona 200-250 kom/μl, • profilaktyka wtórna – należy ją zastosować po zakończeniu leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc, • leki stosowane w profilaktyce: <ul style="list-style-type: none"> ✓ trimetoprim-sulfametoksazol(TMP-SMX) – preferowany schemat profilaktyczny, ✓ alternatywnie można stosować: <ul style="list-style-type: none"> ○ dapson + pirymetamina + leukoworyna, ○ dapson, ○ atowakwon, ○ pentamidyna, ○ klindamycyna + prymachina. <p>INWAZJE PASOŻYTNICZE U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV</p> <p><i>Toxoplasma gondii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z liczbą limfocytów T CD4 < 100 kom/μl zaleca się stosowanie TMP-SMX do czasu wzrostu liczby limfocytów T CD4 > 200 kom/μL w dwóch badaniach wykonanych w odstępach 3-miesięcznych lub liczby limfocytów T CD4 od 100-200 kom/μL and HIV RNA poniżej progu wykrywalności przez 3 miesiące. Inne leki: atowakwon w zawieszynie (może być łącznie z pirymetaminą i kwasem folinowym) lub dapson. <p>ZMIANY SKÓRNE U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV</p> <p>Eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie uzależnione jest od nasilenie objawów i obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ✓ doustne preparaty przeciwhistaminowe, ✓ miejscowe preparaty z się kortykosteroidami o średniej mocy (np. betametazon), ✓ miejscowe preparaty z antybiotykami, 0,1% takrolimusem. ✓ fototerapia UVB, ✓ doustne retinoidy, itrakonazol, metronidazol, dapson. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
pęcherzyca	
GSD, 2019 (Niemcy)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in. pęcherzyca zwykłej/liściastej</p> <p><u>OGÓLNE ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA PĘCHERZYCY ZWYKŁEJ/LIŚCIASTEJ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane są ogólnoustrojowe kortykosteroidy/leki immunomodulujące w połączeniu z miejscowymi lekami antyseptycznymi oraz, jeżeli jest to konieczne, miejscowymi kortykosteroidami [↑↑, silny konsensus (100%)], • jedynie u pacjentów ze zlokalizowaną chorobą lub łagodną chorobą mogą przyjmować kortykosteroidy miejscowe w monoterapii lub, alternatywnie, mogą być rozważone miejscowe inhibitory kalcyneuryny (0, silny konsensus (100)). <p><u>Terapia indukcyjna (pacjenci z łagodną postacią pęcherzyca zwykłej/liściastej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dla leczenia początkowego rekomendowane są ogólnoustrojowe kortykosteroidy – dawka zależna od ciężkości choroby, wieku pacjenta oraz możliwych chorób współistniejących ([↑↑, silny konsensus (100%)], • jako alternatywę dla codziennej doustnej terapii kortykosteroidami można rekomendować dożylną pulsacyjną terapię sterydami ([↑, silny konsensus (100%)], • jeżeli początkowa dawka kortykosteroidów nie jest wystarczająco skuteczna, po 1-2 tygodniach można rekomendować jej podwyższenie [↑, konsensus (90%)], • następnie, na podstawie objawów klinicznych zaleca się zmniejszanie dawki kortykosteroidów [↑↑, konsensus (90%)], • rekomendowane jest połączenie kortykosteroidu z lekiem immunosupresyjnym: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, dapson ([↑↑, silny konsensus (100%)]. <p><u>Terapia indukcyjna (pacjenci z umiarkowaną-ciężką postacią pęcherzyca zwykłej/liściastej)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu początkowym rekomenduje się terapię ogólnoustrojową przy zastosowaniu: przeciwciała anti-CD20 (np. rytuksymabu) w połączeniu z prednizolonem lub azatiopryny/mykofenolanu mofetylu/kwasu mykofenolowego w połączeniu z prednizolonem ([↑↑, silny konsensus (100%)],

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • można rozważyć zastosowanie przeciwciała anti-CD20 z prednizonem i azatiopryną/mykofenolanem mofetylu/kwasem mykofenolowym ([0, silny konsensus (100%)], • jako alternatywa do codziennego stosowania doustnych kortykosteroidów rekomendowana jest dożylna pulsacyjna terapia sterydowa (zwykle deksametazon) ([↑↑, silny konsensus (100%)], • jeżeli początkowa dawka wydaje się być niewystarczająca, po 1-2 tygodniach może być rekomendowane podwyższenie dawki kortykosteroidów ([↑, silny konsensus (100%)], • następnie zaleca się zmniejszanie dawki kortykosteroidów (na podstawie objawów klinicznych) ([↑↑, silny konsensus (100%)]. <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • można rozważyć zastosowanie następujących schematów alternatywnych: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kortykosteroidy ogólnoustrojowe + cyklofosfamid ([0, konsensus (77%)], ✓ kortykosteroidy ogólnoustrojowe + dapson ([0, w większości konsensus (62%)], ✓ kortykosteroidy ogólnoustrojowe + metotreksat ([0, silny konsensus (100%)], • poniższe terapie mogą być rekomendowane jako terapii przypadków opornych na leczenie lub wyjątkowo ciężkich: <ul style="list-style-type: none"> ✓ immunoafereza, ✓ immunoglobulina podawana dożylnie ([↑, silny konsensus (100%)]. <p><u>Terapia podtrzymująca bez zastosowania przeciwciała przeciw-CD20</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • po uzyskaniu kontroli choroby zaleca się zmniejszanie dawki kortykosteroidów do ich odstawienia. W przypadku długotrwałego stosowania zaleca się stosowanie kortykosteroidów w dawce poniżej poziomu fizjologicznego ([↑↑, silny konsensus (100%)], • w przypadku nawrotu można rekomendować powrót do dawki kortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych 2 fazy wcześniej oraz ponowne jej zmniejszanie po 14 dniach od uzyskania kontroli choroby ([↑, silny konsensus (100%)], • jeżeli odnotowano brak kontroli choroby możliwe jest rekomendowanie powrotu do początkowej dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów, a w razie potrzeby, zmiana adjuwantowego leku immunosupresyjnego stosowanego dotychczas ([↑, silny konsensus (100%)], • po odstawieniu ogólnoustrojowego kortykosteroidu można zalecić zmniejszenie dawki adjuwantowego leku immunosupresyjnego, aż do osiągnięcia wymaganej dawki podtrzymującej. Po długotrwałej, całkowitej remisji choroby zaleca się całkowite odstawienie leku adjuwantowego ([↑, silny konsensus (100%)]. <p><u>Terapia podtrzymująca z zastosowaniem przeciwciała przeciw-CD20</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku całkowitej remisji choroby przez 6 miesięcy zaleca się zmniejszenie dawki, a w kolejnych tygodniach odstawienie kortykosteroidu ([↑↑, silny konsensus (100%)], • w przypadku nawrotu po osiągnięciu remisji rekomendowane jest ponowne rozpoczęcie leczenia przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymabem), możliwe w połączeniu z podawaniem glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych ([↑↑, silny konsensus (100%)], • w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, ale z brakiem osiągnięcia całkowitej remisji po 6 miesiącach rekomendowane jest ponowne rozpoczęcie leczenia przeciwciałem anti-CD20 (np. rytuksymabem) ([↑↑, konsensus (92%)], • można rozważyć leczenie podtrzymujące przeciwciałem anti-CD20 po 6 i po 12 miesiącach ([0, konsensus (92%)]. <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p>↑↑ – silna rekomendacja. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako ogólnie przyjęte podejście.</p> <p>↑ – słaba rekomendacja. Wybór interwencji powinien być dokonany z uwzględnieniem konsekwencji, jakie mogą się z nią wiązać, biorąc pod uwagę preferencje indywidualne pacjenta.</p> <p>0 – brak zaleceń odnośnie interwencji. Nie można aktualnie wydać jednoznacznej rekomendacji w związku z np. brakiem dostępnych dowodów naukowych, niejasny lub niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści, inne).</p> <p>↓ – rekomendacja przeciwko stosowaniu interwencji.</p>
EADV, 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pęcherzycy zwykłej / liściastej</p> <p><u>Leczenie łagodnej pęcherzycy liściastej</u></p> <p>Leczenie inicjujące – można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dapson (zwykle w połączeniu z miejscowym kortykosteroidem), • miejscowe kortykosteroidy (w monoterapii w przypadku pojedynczej, bardzo małej zmiany), • ogólnoustrojowa kortykosteroidoterapia prednizonem, • rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z miejscowym lub doustnym kortykosteroidem. <p>Leczenie II linii – mogą być rekomendowane:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów leczonych początkowo dapsonem z lub bez miejscowych kortykosteroidów (bez doustnych kortykosteroidów i rytuksymabu) z przetrwałymi aktywnymi zmianami oraz z przeciwciałami anty-Dsg1 oraz znaczącym wpływem choroby na jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z doustnym kortykosteroidem (prednizon), lub ✓ gdy rytuksymab jest przeciwwskazany lub niedostępny – kortykosteroidoterapia ogólnoustrojowa prednizonem z lub bez dodatku azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu lub mykofenolanu sodu, • u pacjentów leczonych początkowo doustnymi kortykosteroidami w monoterapii, z przetrwałymi aktywnymi zmianami – dodać rytuksymab. <p><u>Leczenie łagodnej pęcherzycy zwykłej</u></p> <p>Leczenie inicjujące – rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólnoustrojowa kortykosteroidoterapia prednizonem, z lub bez dodatku azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu lub mykofenolanu sodu, lub • rytuksymab w monoterapii lub w połączeniu z doustnym kortykosteroidem (prednizon). <p>Leczenie II linii – rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów leczonych początkowo prednizonem/prednizolonem w monoterapii, z przetrwałymi aktywnymi zmianami oraz u pacjentów z działaniami niepożądanymi po kortykosteroidami lub z przeciwwskazaniami do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych oraz z przeciwciałami anty-Dsg3 oraz znaczącym wpływem choroby na jakość życia – dodanie rytuksymabu • u pacjentów leczonych początkowo prednizonem/prednizolonem z rytuksymabem, z przetrwałymi aktywnymi zmianami rekomenduje się zwiększenie dawki prednizonu/prednizolonu. <p><u>Leczenie umiarkowanej-ciężkiej pęcherzycy zwykłej/liściastej</u></p> <p>I linia leczenia – rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab z kortykosteroidem ogólnoustrojowym (prednizon), lub • gdy rytuksymab jest przeciwwskazany lub niedostępny – kortykosteroidoterapia ogólnoustrojowa (doustny prednizon) w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym, umożliwiającym zmniejszenie dawki sterydu (azatiopryna/mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu), głównie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych po sterydach lub gdy przewiduje się dłuższą konieczność ich stosowania lub w przypadku braku możliwości leczenia pacjenta rytuksymabem. <p>Leczenie podtrzymujące po fazie indukcyjnej rytuksymabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miesiąc 6 po pierwszym cyklu – u niektórych pacjentów (np. pełna remisja, początkowo ciężka pęcherzyca i/lub utrzymujące się wysokie miano przeciwciał anty-Dsg) można rozważyć ponowną infuzję rytuksymabu. U pacjentów bez pełnej remisji w 6 miesięcy można rekomendować 2 infuzje rytuksymabu, • miesiące 12 i 18 po pierwszym cyklu – u pacjentów z pełną remisją rekomenduje się ponowne infuzje rytuksymabu po 12 miesiącach i po 18 miesiącach, zwłaszcza u pacjentów z przetrwałymi przeciwciałami anty-Dsg, • można rozważyć dodatkowe infuzje rytuksymabu w ramach leczenia podtrzymującego po 18 miesiącach u pacjentów z ponownym wzrostem przeciwciał anty-Dsg. <p>Brak uzyskania początkowej kontroli choroby (po 3-4 tygodniach leczenia) u pacjentów początkowo leczonych rytuksymabem i prednizolonem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki prednizonu, lub • dożylna pulsacyjna terapia sterydowa metyloprednizolonem lub deksametazonem. <p>Pacjenci początkowo leczeni kortykosteroidami ogólnoustrojowymi w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niższa dawka początkowa prednizonu – zwiększyć dawkę prednizonu i dodać rytuksymab lub jeżeli nie ma możliwości zastosowania rytuksymabu, dodać lek immunosupresyjny (azatiopryna/mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu), • wyższa dawka prednizonu – jeżeli nie ma możliwości zastosowania rytuksymabu, rekomenduje się dodanie leku umożliwiającego zmniejszenie dawek sterydów (azatiopryna/mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu). Cyklosporyna jest lekiem stosowanym rzadziej. <p>U pacjentów z ciężką/oporną na leczenie pęcherzycą mogą być rekomendowane trzy inne terapie (w połączeniu z rytuksymabem lub w przypadku braku odpowiedzi na rytuksymab lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym, kiedy nie ma możliwości leczenia rytuksymabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulina dożylna, • dożylna pulsacyjna terapia sterydowa (metyloprednizon lub deksametazon),

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • immunoadsorpcja. <p><u>Konwencjonalne leki immunosupresyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalne leki immunosupresyjne mogą być rozważone jako leczenie I linii, kiedy rytuksymab nie jest dostępny lub nie jest dozwolony jako I linia leczenia lub gdy pacjent ma przeciwwskazania do jego stosowania, • głównym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w I linii leczenia pęcherzycy jest azatiopryna i mykofenolan mofetylu, • metotreksat i cyklosporyna nie są rekomendowane, • jeżeli zastosowanie leków I linii nie przyniesie efektów można zastosować rytuksymab jako II linię leczenia, • cyklofosfamid może być rozważony jako III linia leczenia opornych na leczenie przypadków pęcherzycy. <p><u>Dodatkowe leczenie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wymieniono m.in.: miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów (może być rozważone przy izolowany zmianach), miejscowe kortykosteroidy stosowane bezpośrednio na nadżerki w jakie ustnej (może być rozważone u niektórych pacjentów w połączeniu z terapią sterydową), kąpiel z antyseptykiem (może być rekomendowana u pacjentów z rozległymi zmianami skóry), leki przeciwbólowe (rekomendowane jeżeli jest konieczność ich stosowania), odpowiednia opieka dentystyczna. <p><u>Leczenie nawrotu choroby:</u></p> <p>U pacjentów leczonych początkowo rytuksymabem i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli nawrót wystąpi podczas zmniejszania dawki prednizonu pomiędzy miesiącem 0, a 4, rekomendowane jest zwiększenie dawki doustnego kortykosteroidu, • jeżeli nawrót wystąpi podczas zmniejszania dawki prednizonu pomiędzy miesiącem 4, a 6, rekomendowane jest zastosowanie dodatkowego cyklu rytuksymabu, • jeżeli nawrót wystąpi po odstawieniu prednizonu i po infuzji rytuksymabu w 6 miesiącu podczas terapii podtrzymującej rekomenduje się skontaktowanie się z ekspertem w zakresie leczenia pęcherzycy. <p>U pacjentów nieleczonych początkowo rytuksymabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli nawrót wystąpi podczas zmniejszania dawki kortykosteroidu rekomenduje się zastosowanie rytuksymabu, • u pacjentów z przeciwwskazaniami do rytuksymabu lub kiedy rytuksymab nie jest dostępny rekomenduje się zwiększenie dawki kortykosteroidu oraz dodanie azatiopryny/mykofenolanu mofetylu/mykofenolanu sodu do czasu osiągnięcia kontroli choroby. <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>Silna rekomendacja – „jest rekomendowane”; Rekomendacja – „może być rekomendowane”; Rekomendacja w oczekiwaniu – „może być rozważone”; Negatywna rekomendacja – „nie jest rekomendowane”</i></p>
<p>AAD, 2018 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne międzynarodowego panelu ekspertów dotyczące leczenia pęcherzycy</p> <p>W wytycznych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linię leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kortykosteroidy, ✓ przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (np. rytuksymab), • leki pozwalające na zmniejszenie dawek kortykosteroidów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ I linii: azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy, ✓ Inne: immunoglobulina dożylna, immunoadsorpcja, cyklofosfamid. • leczenie wspomagające, np. właściwa opieka dentystyczna, miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów, leczenie miejscowe kortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny, kąpiele antyseptyczne, leki przeciwbólowe. <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
<p>BSD_3, 2019 (Brazylia)</p>	<p>Konsensus dotyczący leczenia autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych, m. in. pęcherzycy zwykłej / liściastej</p> <p><u>PECHERZYCA ZWYKŁA</u></p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie autoimmunologicznych dermatoz pęcherzowych (włączając w to pęcherzycę zwykłą) opiera się zwykle na leczeniu ogólnoustrojowym, ponieważ obejmują one grupę ciężkich chorób błon śluzowych i skóry o istotnej chorobowości i śmiertelności, • leczenie powinno być wdrożone najwcześniej jak jest to możliwe, a jego celem jest uzyskanie i utrzymanie remisji choroby. W związku z tym leczenie trwa średnio 5-10 lat. <p>Wytyczne wymieniają leki możliwe do zastosowania w leczeniu pęcherzycy zwykłej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie ogólnoustrojowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kortykosteroidy (doustne/pulsacyjna terapia sterydowa) – są one podstawą leczenia pęcherzycy zwykłej. Z kortykosteroidów doustnych powszechnie stosuje się prednizon, a następnie prednizolon i deflazakort. Pulsacyjna terapia sterydowa stosowana jest u pacjentów, u których nie osiągnięto się kontroli choroby poprzez doustne kortykosteroidy – stosuje się dożylnie metyloprednizolon z deksametazonem (przez 3 kolejne dni), ✓ azatiopryna, ✓ mykofenolan mofetylu – jest stosowany jako leczenie adjuwantowe do kortykosteroidów u pacjentów z pęcherzycą zwykłą, jako leczenie I rzutu lub u pacjentów niereagujących na azatioprynę. Niektórzy preferują zastosowanie mykofenolanu mofetylu przez azatioprynę ze względu na jego mniejszą hepatotoksyczność i porównywalną skuteczność, ✓ rytuksymab – jest stosowany w przypadkach ciężkiej i opornej na leczenie pęcherzycy zwykłej (może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z immunoglobuliną podawaną dożylnie, plazmaferezą lub immunoadsorpcją), ✓ cyklofosfamid, ✓ metotreksat, ✓ dapson – wskazano, że można próbować dapson jako lek wspomagający terapię pęcherzycy zwykłej, ale w literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat jego skuteczności. Działanie niepożądane zależą od dawki i są odwracalne, ✓ cyklosporyna, ✓ immunoglobuliny stosowane dożylnie – stosowane zwykle u pacjentów, którzy nie odpowiadają na inne leczenie lub którzy doświadczyli ciężkich działań niepożądanych, ✓ leki anty-TNF ✓ plazmafereza/immunoadsorpcja – plazmafereza stanowi alternatywę dla pacjentów z ciężką postacią pęcherzycy zwykłej nieodpowiadających na inne leczenie. Immunoadsorpcja jest bardziej selektywnym zabiegiem w porównaniu do plazmaferezy (nie usuwa przeciwciał, ani składników osocza), • leczenie miejscowe – zawsze stosowane jako leczenie adjuwantowe, ma na celu zmniejszenie bólu i zapobieganie infekcjom wtórnym. Zwykle są to kremy kortykosteroidowe i antybiotykowe, • terapie przyszłości – w badaniach klinicznych testowane są nowe leki immunobiologiczne przeciwko limfocytom B, w tym: weltuzumab, obinutuzumab, ofatumumab, okaratumab, PRO 121921, anty -BAFF i anty-BAFF-R, • ogólnoustrojowa antybiotykoterapia – powinna być stosowana jedynie w przypadkach klinicznych lub laboratoryjnych dowodów infekcji wtórnej (nigdy profilaktycznie). <p>Poniżej znajduje się schemat postępowania w pęcherzycy zwykłej zaproponowany w opisywanym dokumencie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; text-align: center;"> <div style="width: 30%;"> <p>ŁAGODNA POSTAĆ PĘCHERZYCY ZWYKŁEJ</p> <p>↓</p> <p>• prednizon (3-4 tygodnie)</p> <p>↓</p> <p>Dodać: • azatioprynę lub • mykofenolan mofetylu lub • dapson</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>UMIARKOWANA POSTAĆ PĘCHERZYCY ZWYKŁEJ</p> <p>↓</p> <p>• prednizon + azatiopryna lub mykofenolan mofetylu (6-8 tygodni)</p> <p>↓</p> <p>Dodać: • rytuksymab</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>CIĘŻKA POSTAĆ PĘCHERZYCY ZWYKŁEJ</p> <p>↓</p> <p>• prednizon lub • metyloprednizolon podawany dożylnie (przez 3 dni) + azatiopryna lub mykofenolan mofetylu</p> <p>↓</p> <p>• immunoglobuliny podawane dożylnie (przez 5 dni) i/lub rytuksymab</p> </div> </div> <p><u>PĘCHERZYCA LIŚCIASTA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wskazane jest leczenie od początku, nawet jeśli objawy kliniczne są łagodne, biorąc pod uwagę działania niepożądane związane z długotrwałą korynkosteroidoterapią ogólnoustrojową, zleca się stosowanie niesteroidowych leków immunomodulujących, zwłaszcza azatiopryny, mykofenolanu mofetylu lub metotreksatu – u pacjentów z chorobą rozsianą konieczne jest wczesne podawanie leczenia skojarzonego umożliwiającego zmniejszenie dawki korynkosteroidów – według ostatnich publikacji idealną kombinacją jest deflazakort i azatiopryna, w przypadkach ciężkich i opornych na leczenie można zastosować rytuksymab, immunoglobulinę podawaną dożylnie i, ewentualnie, cyklofosamid, wybór leczenia zależy od aktywności choroby, w przypadku zajęcia do 1% powierzchni ciała stosuje się miejscowe korynkosteroidy. Można również dodatkowo zastosować dapson. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie można zastosować niskie dawki prednizonu doustnego, ogólnoustrojowa korynkosteroidoterapia jest przepisywana w przypadku gdy podczas leczenia miejscowego nie uzyskano kontroli choroby lub gdy zmiany skórny uległy pogorszeniu, w ciężkich przypadkach pęcherzyca liściastej (zajęcie powyżej 10% powierzchni ciała), dawka prednizonu jest wyższa. Ogólnoustrojowa korynkosteroidoterapia pozostaje najpowszechniej stosowaną i uznaną opcją leczenia, jeżeli w ciągu 2 tygodni leczenia nie pojawią się żadne nowe zmiany, sugeruje się zmniejszenie dawki korynkosteroidu (aż do odstawienia) i kontynuację terapii uzupełniającej. <p>W wytycznych wskazano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia immunosupresyjna (leczenie dodatkowe I linii): idealnymi lekami są azatiopryna i mykofenolan mofetylu. Metotreksat jest interesującą opcją. W przypadku mniej zaawansowanej choroby można zastosować dapson, którego jednoczesowe stosowanie również wiąże się z możliwością zmniejszenia dawek korynkosteroidów (wskazano jednak, że jego stosowanie jest kontrowersyjne). Wymieniono również cyklofosamid, rytuksymab – w przypadku pacjentów opornych na terapię konwencjonalną lub gdy pacjent wymaga podawania prednizonu w dawce również lub większej niż 10 mg dziennie w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym przez okres dłuższy niż 6 miesięcy, immunoglobulina podawana dożylnie – jest przeznaczona dla bardzo ciężkiej postaci choroby, opornej na leczenie, immunoadsorpcja – kolejna opcja w przypadku bardzo ciężkiej postaci choroby lub choroby odpornej na leczenie, terapia podtrzymująca po fazie konsolidacji – po uzyskaniu kontroli choroby należy zacząć zmniejszać korynkosteroid. Gdy pojawią się 3 lub więcej zmian, należy wrócić do poprzedniej dawki, a przy nawrocie choroby do dawki sprzed 2 poprzednich faz. W przypadku braku stabilizacji choroby w ciągu 2 tygodni zaleca się powrót do dawki początkowej. Jeżeli leczenie stosowane jest z adjuwantowym lekiem immunosupresyjnym należy go zmienić lub zastosować rytuksymab/immunoadsorpcję, przerwanie leczenia związane jest głównie z objawami klinicznymi choroby. <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
guzkowe zapalenie naczyń	
JDA, 2020 (Japonia)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in.: owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne zaliczają do nich m.in.: guzkowe zapalenie tętnic)</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> do leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (1C). Rekomendowane jest również dodatkowe stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych takich jak: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna (1D), wysokie dawki immunoglobulin podawanych dożylnie są wskazywane jako opcja leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń, jeżeli inne opcje terapii są nieskuteczne (2C), w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie zachowawcze. Proponuje się nie przeprowadzać leczenia chirurgicznego – dowody na ich skuteczność nie są wystarczające (2C). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p>1 – rekomendowane (silna rekomendacja); 2 – proponowane jako opcji leczenia (słaba rekomendacja)</p> <p>A – silne dowody naukowe; B – umiarkowane dowody naukowe; C – słabe dowody naukowe; D – bardzo słabe dowody naukowe</p>
ACR, 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące m.in. guzkowego zapalenia tętnic</p> <p>W wytycznych wskazano leczenie guzkowego zapalenia tętnic:</p> <ul style="list-style-type: none"> pulsacyjna terapia sterydowa (metylprednizolon podawany dożylnie), wysokie dawki doustnych glukokortykosteroidów (prednizon), umiarkowane dawki doustnych glukokortykosteroidów (prednizon), niskie dawki doustnych glukokortykosteroidów (prednizon), niesterydowa terapia immunosupresyjna: azatiopryna, cyklofosfamid, leflunomid, metotreksat, mykofenolan mofetylu/mykofenolan sodu/kwas mykofenolowy. <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji: nie wskazano.</i></p>
JCS, 2017 (Japonia)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołów zapalenia naczyń, m.in. guzkowego zapalenia tętnic (wersja opublikowana w 2020 r.)</p> <p><u>Remisia – leczenie indukcyjne</u></p> <p><i>Umiarkowane lub ciężkie guzkowe zapalenie tętnic ze zmianami w organach głównych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 4-tygodniowe leczenie początkowe prowadzi się stosując prednizon/prednizolon z cyklofosfamidem (doustnym lub dożylnym) (I B), jeżeli objawy są wyjątkowo ciężkie, jednocześnie stosuje się pulsacyjną terapię sterydową (IIa C), w przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności nerek należy rozważyć terapeutyczną wymianę osocza (IIb C). <p><i>Łagodne guzkowe zapalenie tętnic bez zmian w organach głównych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie rozpoczynane jest od monoterapii prednizonem/prednizolonem (I B), w przypadku braku poprawy jednocześnie stosuje się cyklofosfamid lub metotreksat. <p><i>Leczenie objawów; postępowanie w przypadku działań niepożądanych:</i></p> <p>Leki przeciwnadciśnieniowe oraz leki poprawiające krążenie i leczenie zaburzeń neurologicznych należy stosować razem z profilaktyką zakażeń.</p> <p><u>Remisia – leczenie podtrzymujące</u></p> <p>Zmniejszenie dawki prednizonu/prednizolonu i utrzymanie go w dawce podtrzymującej. Cyklofosfamid zastępuje się azatiopryną lub metotreksatem (IIb B).</p> <p>W wytycznych wymieniono leki możliwe do zastosowania w guzkowym zapaleniu tętnic:</p> <ul style="list-style-type: none"> glukokortykoidy (I B) pulsacyjna terapia sterydowa (IIa C) cyklofosfamid (IIa A) metotreksat (IIb B) azatiopryna (IIb B) terapeutyczna wymiana osocza (IIb C) <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>I – leczenie powinno być zastosowane; IIa – zastosowanie tego leczenia jest uzasadnione; IIb – leczenie może być rozważone; III – leczenie nie powinno być zastosowane, ponieważ nie jest pomocne i może być szkodliwe</i></p> <p><i>A – dowody naukowe pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliza; B – dowody naukowe pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z badań nierandomizowanych; C – dane pochodzą jedynie z konsensusu opinii ekspertów</i></p>
<p>SHARE_2, 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące rzadkich zapaleń naczyń u dzieci (m.in. guzkowego zapalenia tętnic)</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> w związku z brakiem dowodów naukowych na leczenie guzkowego zapalenia tętnic u dzieci oraz dowodami wysokiej jakości leczenia tej choroby u osób dorosłych, zalecenia leczenia guzkowego zapalenia tętnic u dzieci opierają się na opublikowanych jednoramiennych badaniach retrospektywnych na populacji pediatrycznej oraz rekomendacjach leczenia guzkowego zapalenia tętnic, które wystąpiło u osoby dorosłej (4D), u pacjentów z objawami skórnymi choroby, bez ciężkiego zapalenia układowego lub zajęcia głównych organów, odpowiednie może być stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i/lub kortykosteroidów – zaleca się uważne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych (4D), leczenie lekami biologicznymi może być wskazane u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej lub gdy istnieją obawy związane ze skumulowaną dawką cyklofosfamidu (3C), aktualnie nie ma podstaw, aby sformułować zalecenia dotyczące leków biologicznych, które mają być stosowane w pierwszej kolejności. Można rozważyć: blokadę TNF, terapię zmniejszającą liczbę limfocytów B lub blokadę IL-6 (4D), po osiągnięciu remisji leczenie podtrzymujące powinno być prowadzone 12-36 miesięcy (w zależności od przebiegu klinicznego choroby) – niektórzy pacjenci mogą wymagać dłuższego leczenia (4D). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: Ia – metaanaliza badań kohortowych; Ib – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa – badania kohortowe; IIb – badania kliniczno-kontrolne, III – nie porównawcze badania opisowe; IV – opinia eksperta</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o 1 poziom dowodów naukowych; B – rekomendacja oparta o 2 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1; C – rekomendacja oparta o 3 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta o 4 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 3</i></p>
pokrzywka naczyńowa	
<p>JCS, 2017 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołów zapalenia naczyń, m.in. pokrzywki naczyńowej (wersja opublikowana w 2020 r.)</p> <p>W wytycznych wskazano, że leczenie jest rozpoczynane od leków antyhistaminowych i antyalergicznymi (IIb C). Nie mniej jednak istnieją doniesienia wskazujące na ich nieskuteczność. Dla pacjentów z ciężkimi objawami skórnymi lub z zaburzeniami funkcjonowania organów wybiera się glikokortykosteroidy (IIa C). Niektóre doniesienia wskazują, że pulsacyjna terapia sterydowa była konieczna w przypadkach powikłanych toczniem rumieniowatym układowym. W przypadku pacjentów z poważnymi objawami ogólnymi oraz u pacjentów z opornością na glikokortykosteroidy opcją leczenia może być jednoczesne stosowanie: cyklosporyny A, azatiopryny lub cyklofosfamidu (IIb C). Ponadto podano, że donoszono o zastosowaniu terapeutycznej wymiany osocza i rytuksymabu (IIb C). Niektóre doniesienia wskazują na skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (IIb C). Wskazano, że nie podstawie badań retrospektywnych, jako leki I linii leczenia wybrano kolchicynę i hydrochlorochinę (IIb C). Uważa się, że rektisol jest skuteczny u pacjentów, u których rozwija się wtórny toczeń rumieniowaty układowy (IIb C).</p> <p>W wytycznych wymieniono leki możliwe do zastosowania w pokrzywce naczyńowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki antyhistaminowe/antyalergiczne (IIb C) glukokortykoidy (IIa C) cyklosporyna A (IIb C) azatiopryna (IIb C) cyklofosfamid (IIb C) terapeutyczna wymiana osocza (IIb C) wysokie dawki immunoglobuliny podawanej dożylnie (IIb C) rytuksymab (IIb C) niesteroidowe leki przeciwzapalne (IIb C) kolchicyna (IIb C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • hydrochlorochina (IIb C) • rektisol (IIb C) <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>I – leczenie powinno być zastosowane; IIa – zastosowanie tego leczenia jest uzasadnione; IIb – leczenie może być rozważone; III – leczenie nie powinno być zastosowane, ponieważ nie jest pomocne i może być szkodliwe</i> <i>A – dowody naukowe pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliza; B – dowody naukowe pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z badań nierandomizowanych; C – dane pochodzą jedynie z konsensusu opinii ekspertów</i></p>
alergiczne zapalenie naczyń	
<p>JDA, 2020 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in.: owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne zaliczają do nich m.in.: ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń)</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (1C). Rekomendowane jest również dodatkowe stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych takich jak: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna (1D), • wysokie dawki immunoglobulin podawanych dożylnie są wskazywane jako opcja leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń, jeżeli inne opcje terapii są nieskuteczne (2C), • w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie zachowawcze. Proponuje się nie przeprowadzać leczenia chirurgicznego – dowody na ich skuteczność nie są wystarczające (2C). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> 1 – rekomendowane (silna rekomendacja); 2 – proponowane jako opcji leczenia (słaba rekomendacja) A – silne dowody naukowe; B – umiarkowane dowody naukowe; C – słabe dowody naukowe; D – bardzo słabe dowody naukowe</p>
<p>JCS, 2017 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołów zapalenia naczyń, m.in. ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń (wersja opublikowana w 2020 r.)</p> <p>Leczenie indukujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z łagodną ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń - doustny prednizon/prednizolon i doustna azatiopryna, jeśli jest to wskazane, stosowane są jednocześnie (IIa C), • u pacjentów z ciężką ziarniniakowatością eozynofilową z zapaleniem naczyń stosuje się doustny prednizon/prednizolon lub pulsacyjną terapię sterydową z jednoczesnym podawaniem cyklofosfamidu w ciągu 4 tygodni (IIa B), • cyklofosfamid podaje się doustnie lub dożylnie. U pacjentów z najcięższym przebiegiem i objawami takim jak rozlany krwotok pęcherzykowy, należy jednocześnie przeprowadzić terapeutyczną wymianę osocza. Rytuksymab jest stosowany u pacjentów z opornymi na leczenie przypadkami ANCA-dodatnimi (IIb B). <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu/prednizolonu, w 6-18 miesięcy, po osiągnięciu remisji (IIa B), • wskazano, że wysokodawkowa terapia immunoglobuliną jest refundowana na terenie Japonii. <p>Remisja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrzymanie podawania prednizonu/prednizolonu. Cyklofosfamid należy odstawić po około 6 miesiącach i rozpocząć stosowanie leków takich jak: metotreksat lub azatiopryna (IIa C). <p>Zaostrzenie (w nawrocie choroby): leczenie podobne do leczenia w fazie indukcji (wymieniono: czynniki biologiczne, takie jak przeciwciało anti-IL-5 (mepolizumab) i przeciwciało anti-IgE (omalizumab)).</p> <p>W wytycznych wymieniono leki możliwe do zastosowania w ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glukokortykoidy (I B), • pulsacyjna terapia sterydowa (IIa C), • cyklofosfamid (IIa B), • azatiopryna (IIa C), • metotreksat (IIa C), • terapia wysokimi dawkami immunoglobulin (IIa B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab (IIb B), • terapia anty-IL5 (IIb B), • terapia anty-IgE (IIb B), • terapeutyczna wymiana osocza (III B). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>I – leczenie powinno być zastosowane; IIa – zastosowanie tego leczenia jest uzasadnione; IIb – leczenie może być rozważone; III – leczenie nie powinno być zastosowane, ponieważ nie jest pomocne i może być szkodliwe</i> <i>A – dowody naukowe pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliza; B – dowody naukowe pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub z badań nierandomizowanych; C – dane pochodzą jedynie z konsensusu opinii ekspertów</i></p>
SHARE_2, 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące rzadkich zapaleń naczyń u dzieci (m.in. ziarniniakowatego eozynofilowego zapalenia naczyń)</p> <p>W wytycznych wskazano że nie ma specyficznych rekomendacji leczenia ziarniniakowatego eozynofilowego zapalenia naczyń. Wskazano, że w tym przypadku należy zastosować ogólne zasady leczenia rzadkich zapaleń naczyń u dzieci (4D).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia rzadkich zapaleń naczyń u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wymagany jest okres intensywnej terapii (terapia indukcyjna) z następującym okresem mniej intensywnej terapii (terapia podtrzymująca) (4D), • choć w związku z ograniczoną ilością danych nie ma możliwości wskazania szczegółowych zaleceń dotyczących leczenia indukcyjnego zespołów zapalenia naczyń, ogólne zalecenia dotyczące leczenia ciężkiego zapalenia naczyń może obejmować: kortykosteroidy (metylprednizolon lub prednizolon), cyklofosfamid podawany dożylnie, terapeutyczną wymianę osocza (3C), • leki immunomodulujące, które powinny być rozważone w I linii terapii podtrzymującej to: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, rytuksymab (3C), • w II lub III linii leczenia indukującego i/lub podtrzymującego można rozważyć zastosowanie: mykofenolanu mofetylu, metotreksatu, rytuksymabu, leków anty-TNF, immunoglobulin podawanych dożylnie i/lub tocilizumabu (3C), • w przypadku nawrotu choroby lub niepowodzenia terapii indukującej zwykle uzasadnione jest zwiększenie dawki kortykosteroidów (doustnych lub dożylnych), należy również rozważyć zmianę leku modyfikującego przebieg choroby – po wykluczeniu braku <i>compliance</i> (4D), • nie ma dowód wysokiej jakości wskazujących w jaki sposób powinno zaprzestać się terapii podtrzymującej. Nie mniej jednak, leczenie można odstawiać powoli przez co najmniej 6 miesięcy, jeżeli u pacjenta stwierdzono remisję trwająca co najmniej 12 miesięcy (4D), • dożylny epoprostenol powinien być podawany w przypadku rozwijającej się gangreny lub innego krytycznie ciężkiego powikłania niedokrwiennego (4D), • ogólne zasady leczenia ciężkiego układowego zapalenia naczyń, które można zastosować przedstawiono na rycinie poniżej (4D).

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<div style="text-align: center;"> </div> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>Poziom dowodów naukowych: Ia – metaanaliza badań kohortowych; Ib – metaanaliza badań kliniczno-kontrolnych; IIa – badania kohortowe; IIb – badania kliniczno-kontrolne, III – nie porównawcze badania opisowe; IV – opinia eksperta</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o 1 poziom dowodów naukowych; B – rekomendacja oparta o 2 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1; C – rekomendacja oparta o 3 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta o 4 poziom dowodów naukowych lub dowody naukowe ekstrapolowane z poziomu 3</i></p>
leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń	
<p>JDA, 2020 (Japonia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia m.in.: owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne zaliczają do nich m.in.: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry)</p> <p>W wytycznych wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> do leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń rekomenduje się stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (1C). Rekomendowane jest również dodatkowe stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych takich jak: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna (1D), wysokie dawki immunoglobulin podawanych dożylnie są wskazywane jako opcja leczenia owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniem naczyń, jeżeli inne opcje terapii są nieskutecznie (2C), w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie zachowawcze. Proponuje się nie przeprowadzać leczenia chirurgicznego – dowody na ich skuteczność nie są wystarczające (2C). <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania dapsonu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p>1 – rekomendowane (silna rekomendacja); 2 – proponowane jako opcji leczenia (słaba rekomendacja)</p> <p>A – silne dowody naukowe; B – umiarkowane dowody naukowe; C – słabe dowody naukowe; D – bardzo słabe dowody naukowe</p>

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono 14 wytycznych klinicznych: międzynarodowe *American Academy of Dermatology* (AAD) z 2018 roku (pęcherzyca), europejskie *European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) z 2019 roku (zapalenie naczyń związane z IgA), europejskie *European AIDS Clinical Society* (EASC) z 2020 roku (zakażenie wirusem HIV), europejskie *European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe* (SHARE_2) z 2019 roku (guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń), europejskie *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) z 2020 roku (pęcherzyca), polskie Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN_AIDS) z 2019 roku (zakażenie wirusem HIV), amerykańskie *Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America* (CDCP/IDSA) z 2020 roku (zakażenie wirusem HIV), amerykańskie *American College of Rheumatology* (ACR) z 2019 roku (guzkowe zapalenie naczyń), niemieckie *German Society of Dermatology* (GSD) z 2019 roku (pemfigoid, pęcherzyca), japońskie *Japanese Dermatological Association* (JDA) z 2020 roku (guzkowe zapalenie naczyń, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, zapalenie naczyń związane z IgA), japońskie *Japanese Circulation Society* (JCS) z 2017 roku (guzkowe zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, zapalenie naczyń związane z IgA), brazylijskie *Brazilian Society of Dermatology* (BSD) z 2019 roku (choroba Duhringa), brazylijskie *Brazilian Society of Dermatology* (BSD_2) z 2019 roku (pemfigoid) oraz brazylijskie *Brazilian Society of Dermatology* (BSD_3) z 2019 roku (pęcherzyca).

Choroba Duhringa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że leczenie opryszczkowego zapalenia skóry polega m.in. na podawaniu dapsonu, który jest lekiem z wyboru w tym schorzeniu.

W raporcie z 2017 roku wskazano, że w chorobie Duhringa zaleca się jego stosowanie (wytyczne polskie PTD z 2016 roku) lub stosowanie do czasu uzyskania skuteczności diety bezglutenowej w kontroli choroby (wytyczne europejskie EADV z 2009 roku).

Choroba Sneddona-Wilkinsona

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Pemfigoid

W wytycznych brazylijskich BSD_2 z 2019 roku wskazano, że zarówno w przypadku pemfigoidu pęcherzowego, jak i pemfigoidu błon śluzowych, jedną z możliwości terapii jest stosowanie dapsonu: w pierwszym przypadku - może być zastosowany, zwłaszcza w przypadku zajęcia błony śluzowej; w drugim przypadku – wskazano, że dapson jest często stosowany jako leczenie I linii mające na celu kontrolę zlokalizowanych zmian chorobowych, które nie zareagowały na terapię miejscową lub rozległych, wolno postępujących zmian, które reagują na leczenie ogólnoustrojowe (stosowany w monoterapii lub jako leczenie adjuwantowe).

W wytycznych niemieckich GDA z 2019 roku wskazano, że dapson może być stosowany w pemfigoidzie pęcherzowym – jako jedna z opcji terapii alternatywnych w leczeniu podtrzymującym remisję (jako leczenie adjuwantowe lub monoterapia).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne europejskie EDF z 2017 roku zalecają dapson w drugiej linii leczenia miejscowego/ograniczonej choroby z łagodnym przebiegiem, natomiast polskie wytyczne PTD z 2016 roku dopuszczają rozważenie zastosowania dapsonu w wyjątkowych przypadkach, jako alternatywne leczenie przy braku skuteczności leczenia innymi lekami, gdyż jego skuteczność nie została potwierdzona.

Linijna IgA dermataza pęcherzowa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że w terapii linijnej IgA dermatozy pęcherzowej najlepszą opcją leczenia ogólnoustrojowego są m.in. sulfony (dapson wymieniony jako leczenie I linii).

W raporcie z 2017 roku nie zidentyfikowano wytycznych klinicznych dotyczących leczenia liniowej IgA dermatozy pęcherzowej.

Zapalenie naczyń związane z IgA

W wytycznych europejskich SHARE z 2019 roku oraz wytycznych japońskich JCS z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w zapaleniu naczyń związanym z IgA, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. zapalenie naczyń związane z IgA).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Choroba Haileya-Haileya

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Zakażenie wirusem HIV

W wytycznych europejskich EASC z 2020 roku i amerykańskich CDCP/IDSA z 2020 roku wskazano, że dapson jest rekomendowany do zastosowania:

- w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zapalenia płuc spowodowanego *Pneumocystis jirovecii* (PCP): jako jedna z opcji alternatywnych do zastosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym,
- w leczeniu łagodnego-umiarkowanego PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z trimetoprimem,
- w profilaktyce pierwotnej zapalenia mózgu spowodowanego zakażeniem *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym.

W wytycznych polskich PTN_AIDS z 2019 roku również odniesiono się do stosowania dapsonu u osób z zakażeniem HIV:

- profilaktyka pierwotna i wtórna PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu (w monoterapii)),
- profilaktyka zakażenia *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w monoterapii (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu w 1 miesiącu życia (w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym)),
- eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych: jako jedna z opcji leczenia w monoterapii.

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTN_AIDS z 2017 roku zalecają dapson w profilaktyce pierwotnej i wtórnej PCP, alternatywnie w przypadku uczulenia na kotrimoksazol – można też zastosować go u chorych z zakażeniem HIV w przypadku wystąpienia eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych.

Pęcherzyca

W wytycznych niemieckich GSD z 2019 roku wskazano, że zastosowanie dapsonu jest możliwe jako jedna z możliwości w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z łagodną postacią pęcherzycy zwykłej/liściastej (w skojarzeniu z kortykosteroidem) oraz w skojarzeniu z kortykosteroidem jako jeden ze schematów alternatywnych do zastosowania u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią pęcherzycy zwykłej/liściastej.

W wytycznych europejskich EADV z 2020 roku wskazano, że w leczeniu indukcyjnym łagodnej postaci pęcherzycy liściastej można rozważyć m.in. zastosowanie dapsonu (zwykle w połączeniu z miejscowym kortykosteroidem).

W wytycznych międzynarodowych AAD z 2018 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pęcherzycy.

W wytycznych brazylijskich BSD_3 z 2019 roku wskazano, że w pęcherzycy zwykłej jedną z opcji leczenia ogólnoustrojowego jest dapson (na zaproponowanym w wytycznych schemacie dapson jest dodawany do prednizonu po rozpoczęciu leczenia indukującego u pacjentów z łagodną postacią pęcherzycy zwykłej). Wskazano również, że w pęcherzycy liściastej, w łagodnej postaci choroby można zastosować dodatkowe leczenie dapsonem (terapia dodana do leczenia miejscowymi kortykosteroidami), a w mniej zaawansowanej chorobie można zastosować m.in. dapson jako leczenie dodatkowe I linii (terapię immunosupresyjną wiążącą się z możliwością zmniejszenia dawek kortykosteroidów).

W raporcie z 2017 wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2014 roku dopuszczają użycie dapsonu, jako leku drugiego rzutu, a wytyczne brytyjskie BAD z 2017 roku nie wymieniają go w żadnej z 3 linii leczenia, ale sugerują,

że może mieć efekt ograniczający użycie kortykosteroidów (istnienie słabych dowodów wymagających potwierdzenia).

Piodermia zgorzelinowa

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Zespół Melkerssona-Rosenthala

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Guzkowe zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE_2 z 2019 roku, japońskich JCS z 2017 roku, amerykańskich ACR z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w guzkowym zapaleniu tętnic, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. guzkowe zapalenie tętnic).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Pokrzywka naczyńniowa

W wytycznych japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pokrzywce naczyńniowej.

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2007 roku wymieniają dapson, jako alternatywną terapię, a wytyczne amerykańskie JTFPP z 2014 roku w przypadku pokrzywki naczyńniowej przytaczają istnienie w literaturze opisów przypadków z użyciem dapsonu.

Alergiczne zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE_2 z 2019 roku oraz japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w leczeniu ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

W wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających dapson w leczeniu choroby Duhringa, choroby Sneddon-Wilkinson, pemfigoidu, liniowej IgA dermatozy pęcherzowej, zapalenia naczyń związanego z IgA, choroby Haileya-Haileya, zakażenia wirusem HIV, pęcherzyca, piodermii zgorzeliowej, zespołu Melkerssona-Rosenthala, guzkowego zapalenia naczyń, pokrzywki naczyńniowej, alergicznego zapalenia naczyń oraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 09-10.03.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.01.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.5.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: osoby z chorobą Duhringa, chorobą Sneddon-Wilkinson, pemfigoidem, liniową IgA dermatozą pęcherzową, zapaleniem naczyń związanym z IgA, chorobą Haileya-Haileya, zakażeniem wirusem HIV, pęcherzycą, piodermią zgorzeliową, zespołem Melkerssona-Rosenthala, guzkowym zapaleniem naczyń, pokrzywką naczyńniową, alergicznym zapaleniem naczyń lub leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń.

Interwencja: dapson w monoterapii lub w skojarzeniu z inną substancją.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA, dotyczące skuteczności klinicznej.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

W rozdziale dotyczącym działań niepożądanych wskazano, że:

- często obserwowanymi działaniami niepożądanymi, zależnymi od dawki leku są:
 - ✓ hemoliza (jest prawie ciągła u pacjentów przyjmujących dapson),
 - ✓ anemia hemolityczna – występuje rzadziej (u pacjentów przyjmujących dapson w dawce 200 mg lub więcej i u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej otrzymujących dapson w dawce 50 mg i więcej),
 - ✓ methemoglobina,

- rzadko obserwowane działania niepożądane, niezależne od dawki:
 - ✓ zespół nadwrażliwości, który najczęściej występuje w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia – możliwe objawy to: gorączka z tachykardią, wysypka rumieniowa, plamisto-grudkowa, często uogólniona, czasami swędząca – możliwe jest złuszczenie się naskórka, poliadenoopatie, uszkodzenie wątroby (zgłaszano m.in. późne, ziarniniakowe zapalenie wątroby), zaburzenia hematologiczne, inne uszkodzenia trzewne – płuc (śródmiąższowa choroba płuc), serca, nerek, przewodu pokarmowego (ból brzucha), kości i stawów (ból stawów, ból mięśni),
 - ✓ objawy mogące wystąpić poza zespołem nadwrażliwości (z reguły przerwanie leczenia jest wystarczające do ustąpienia tych działań, jednak zgłaszano również przypadki śmiertelne): inne powikłania skórne (takie jak: świąd, pokrzywka, erytodermia i nadwrażliwość na światło), inne powikłania hematologiczne (agranulocytoza, makrocytoza z niedokrwistością lub bez, sulfhemoglobinemia), powikłania neurologiczne (takie jak: ból głowy, drażliwość, stan maniakalny), rzadkie przypadki neuropatii aksonalnych oraz zaburzenia trawienia (takie jak: biegunka, czarne stolce, nudności, wymioty),
- inne:
 - ✓ hipoalbuminemia,
 - ✓ zwiększenie ferrytyny w surowicy krwi (częstość nieznana),
 - ✓ nadmiar żelaza, który może prowadzić do hepatosyderozy (częstość nieznana).

3.5. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

W raporcie z 2017 roku przedstawiono:

- dla wskazania – pemfigoid:
 - ✓ 1 prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji Arash 2008 porównujące miejscowy kortykosteroid z miejscowym kortykosteroidem i dapsonem. W badaniu tym wykazano, że spośród 22 włączonych do badania pacjentów ze zdiagnozowanym pemfigoidem błon śluzowych, 5 z chorobą łagodną lub umiarkowaną, było leczonych wyłącznie miejscowymi kortykosteroidami; 15 pacjentów z chorobą umiarkowaną i ciężką leczonych miejscowymi kortykosteroidami i włączonym dapsonem miało znaczącą odpowiedź na leczenie (2 pacjentów wycofano z badania ze względu na efekty uboczne działania dapsonu). Z powodu efektów ubocznych dapsonu wykluczono z terapii 2 pacjentów (spadek poziomu hemoglobiny),
 - ✓ 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia Sticherling 2017 porównujące azatioprynę z dapsonem. W badaniu tym wykazano, że metylprednizolon odstawiono u 5 pacjentów w grupie azatiopryny po 251 dniach (mediana) i u 3 pacjentów odstawiono dapson po 81 dniach (mediana). Mediana łącznej dawki kortykosteroidu wyniosła 2,65 g dla przyjmujących azatiopryna, i 1,92 g dla pacjentów przyjmujących dapson ($p=0,06$), mediana czasu przyjmowania kortykosteroidów wyniosła odpowiednio 148 i 51 dni ($p=0,24$). Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w liczbie zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami leczonych dapson i azatiopryna. Łącznie zmarło 4 (8%) pacjentów podczas 12 miesięcy okresu obserwacji (w tym 1 osoba w grupie przyjmującej dapson – zgon w wyniku toksyczności wątrobowej, niewydolności nerek i arytmii – wskazano, że może być związane z przyjmowaniem dapsonu), oraz
 - ✓ 1 przegląd systematyczny Kirtsching 2003, którego celem była ocena efektów leczenia m.in. pemfigoidu błon śluzowych (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). efektów leczenia pemfigoidu błon śluzowych i nabytego pęcherzowego oddzielenia się naskórka. Wszyscy pacjenci ($N=20$) odpowiedzieli dobrze na leczenie cyklofosfamidem w porównaniu do leczonych dapsonem, u których odpowiedź na leczenie miało 14/20 pacjentów ($RR=1,43$ [95% CI: 1,07; 1,90]). Nie stwierdzono jednoznacznie czy pacjenci poza badanymi interwencjami otrzymywali początkowo prednizon. Utrata włosów i supresja czerwonych oraz białych krwinek była częstym zdarzeniem niepożądanym w grupie cyklofosfamid. Wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji,

- dla wskazania: zakażenie wirusem HIV – 1 przegląd systematyczny Yan 2013, którego celem było określenie najskuteczniejszej terapii przeciw toksoplazmowemu zapaleniu mózgu u pacjentów zakażonych wirusem HIV (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). Wykazano, że:
 - ✓ TMP-SMX (trimetoprim z sulfametoksazolem) vs D-P (dapson z pirymetaminą) – nie różnią się częstością zdarzeń toksoplazmowego zapalenia mózgu (OR=0,98; 95% CI: 0,48-2,00); TMP-SMX korzystny trend w zakresie śmiertelności, bez istotności statystycznej (OR = 0,75; 95% CI: 0,53-1,06); TMP-SMX jest związany z toksycznością i nietolerancją (OR = 1,47; 95% CI: 0,91-2,38),
- dla wskazania: pęcherzyca – 1 przegląd systematyczny Zhao 2015, którego celem była ocena literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w leczeniu pęcherzyca zwyczajnej (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). Jedno włączone badanie, analizujące wpływ dapsonu, jako adiuwanta (50 mg dziennie) na remisję i bezpieczeństwo leku, nie wskazało jednoznacznie na jego efektywność,
- dla wskazania: pokrzywka naczyniowa – 1 przegląd systematyczny Holm 2017, którego celem była identyfikacja dowodów na stosowanie nie-biologicznych metod leczenia przewlekłej pokrzywki odpornej na leki przeciwhistaminowe (interwencją były dowolne nie-biologiczne i nie przeciwhistaminowe terapia, komparatora nie określono). Włączono 8 badań dotyczących dapsonu, z 94 pacjentami. Dwóch pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie: 1 miał reakcje nadwrażliwości, a u 1 pacjenta rozwinęła się siność siatkowata. Brak efektu leczenia zaobserwowano łącznie u 9 pacjentów, u pozostałych pacjentów zaobserwowano poprawę, a 30 pacjentów miało całkowitą odpowiedź na leczenie. W jednym z badań RCT sama desloratadyna vs dapson+desloratadyna, leczenie dało pozytywne efekty, ale bez statystycznie istotnej różnicy między grupami. W innym badaniu prospektywnym, u wszystkich 4 pacjentów leczonych dapsonem 100 mg/dzień wystąpiła odpowiedź całkowita.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W związku z brakiem zmiany zakresu ocenianych wskazań (względem raportu z 2017 roku) odstąpiono od wystąpienia z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych. Wyjątek stanowi wskazanie: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń. W raporcie z 2017 roku wskazano, że „w związku z faktem, iż zlecenie dotyczące oceny wskazania „leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń” wpłynęło w późniejszym terminie, nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych w tym wskazaniu”. W toku prac nad raportem wystąpiono o przekazanie opinii na temat zastosowania dapsonu w leukocyto-klastycznym zapaleniu naczyń do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące stosowania produktu leczniczego Disulone (dapson) we wskazaniu: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych
wskazanie: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń	
prof. dr hab. n med. M. Brzosko - Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	
„Nie mam doświadczeń w stosowaniu tego leku i opieram się jedynie na wynikach przeglądu piśmiennictwa. Może być finansowany ze środków publicznych, ale w ściśle określonych sytuacjach np. import docelowy i nie w pierwszej linii. Należy jednak podkreślić, że nie ma przeprowadzonych badań klinicznych z tym lekiem we wskazaniu leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń. W piśmiennictwie są opis pojedynczych przypadków i serii przypadków pokazujących z reguły skuteczność tego leku. Jak zwykle w tego typu sytuacjach nie ma opisu przypadków z nieskutecznością leczenia. W reumatologii lek nie jest rekomendowany przez EULAR lub ACR. Dotychczas nie widziałem potrzeby zastosowania tego leku w populacji, którą obejmuje klinika w której pracuję. W leczeniu chorób wymienionych powyżej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, azatiopryna, metototrksat, cyklosporyna i wyjątkowo immunoglobuliny. Po leczeniu często występują nawroty. Przed zastosowaniem leku należy stężenie dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Niedobór tego enzymu może być powodem zwiększonej liczby działań niepożądanych. Wskazaniem powinny być nawroty choroby lub oporność na stosowane leczenie”.	-
prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii	
„Zgodnie z piśmiennictwem leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń jest jednym ze wskazań do zastosowania preparatu Disulone. Lek ten jest stosowany w przypadku, jeżeli inne opcje terapeutyczne są przeciwwskazane, bądź nasilenie zmian nie upoważnia do włączenia leczenia immunosupresyjnego”.	-

5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż koszt jednego opakowania produktu leczniczego Disulone (100 mg) wynosi 120,00 zł netto.

Zgodnie z danymi ze zlecenia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań, rozpatrzono pozytywnie 284 wnioski (165 unikalnych numerów PESEL) na łączną kwotę 58 560,00 zł (461 opakowań). Dla żadnego ze wskazań, nie sprowadzono innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Refundacja w imporcie docelowym produktu leczniczego Disulone, dapson, 100 mg w 2020 roku – dane przekazane przez MZ

Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Choroba Duhringa	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 103 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 211 	358	46 200,00	brak
Pęcherzyca	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 10 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 15 	23	2 760,00	brak
Pemfigoid	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 10 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 12 	18	2 160,00	brak
Alergiczne zapalenie naczyń	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 9 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 10 	14	1 680,00	brak
Linijna IgA dermatoza pęcherzowa	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 10 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 10 	13	1 560,00	brak
Zapalenie naczyń związane z IgA	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 8 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 9 	12	1 440,00	brak
Choroba Sneddon-Wilkinsona	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 4 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 5 	9	1 080,00	brak
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 3 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 3 	4	480,00	brak
Pokrzywka naczyniowa	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 2 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2 	3	360,00	brak

Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Choroba Haileya-Haileya	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2 	2	240,00	brak
Zespół Melkerssona-Rosenthala	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 2 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2 	2	240,00	brak
Zakażenie wirusem HIV	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1 	1	120,00	brak
Piodermia zgorzelinowa	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1 	1	120,00	brak
Guzkowe zapalenie naczyń	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1 	1	120,00	brak
Łącznie	<ul style="list-style-type: none"> liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 165 liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 284 	461	58 560,00	brak

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.5.2017 (oceniane wskazania: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórna postać tocznia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).

Preparat Disulone (dapson) był przedmiotem oceny Agencji w:

- 2013 roku we wskazaniach: choroba Duhringa, pemfigoid oczny, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzeliowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła, aftoza przewlekłe nawracająca, oraz
- 2017 roku we wskazaniach: choroba Duhringa, choroba Sneddon-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórna postać tocznia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Rekomendacje kliniczne

Choroba Duhringa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że leczenie opryszczkowego zapalenia skóry polega m.in. na podawaniu dapsonu, który jest lekiem z wyboru w tym schorzeniu.

W raporcie z 2017 roku wskazano, że w chorobie Duhringa zaleca się jego stosowanie (wytyczne polskie PTD z 2016 roku) lub stosowanie do czasu uzyskania skuteczności diety bezglutenowej w kontroli choroby (wytyczne europejskie EADV z 2009 roku).

Choroba Sneddon-Wilkinsona

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Pemfigoid

W wytycznych brazylijskich BSD_2 z 2019 roku wskazano, że zarówno w przypadku pemfigoidu pęcherzowego, jak i pemfigoidu błon śluzowych, jedną z możliwości terapii jest stosowanie dapsonu: w pierwszym przypadku - może być zastosowany, zwłaszcza w przypadku zajęcia błony śluzowej; w drugim przypadku – wskazano, że dapson jest często stosowany jako leczenie I linii mające na celu kontrolę zlokalizowanych zmian chorobowych, które nie zareagowały na terapię miejscową lub rozległych, wolno postępujących zmian, które reagują na leczenie ogólnoustrojowe (stosowany w monoterapii lub jako leczenie adjuwantowe).

W wytycznych niemieckich GDA z 2019 roku wskazano, że dapson może być stosowany w pemfigoidzie pęcherzowym – jako jedna z opcji terapii alternatywnych w leczeniu podtrzymującym remisję (jako leczenie adjuwantowe lub monoterapia).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne europejskie EDF z 2017 roku zalecają dapson w drugiej linii leczenia miejscowego/ograniczonej choroby z łagodnym przebiegiem, natomiast polskie wytyczne PTD z 2016

roku dopuszczają rozważenie zastosowania dapsonu w wyjątkowych przypadkach, jako alternatywne leczenie przy braku skuteczności leczenia innymi lekami, gdyż jego skuteczność nie została potwierdzona.

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa

W wytycznych brazylijskich BSD z 2019 roku wskazano, że w terapii linijnej IgA dermatozy pęcherzowej najlepszą opcją leczenia ogólnoustrojowego są m.in. sulfony (dapson wymieniony jako leczenie I linii).

W raporcie z 2017 roku nie zidentyfikowano wytycznych klinicznych dotyczących leczenia linijnej IgA dermatozy pęcherzowej.

Zapalenie naczyń związane z IgA

W wytycznych europejskich SHARE z 2019 roku oraz wytycznych japońskich JCS z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w zapaleniu naczyń związanym z IgA, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. zapalenie naczyń związane z IgA).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Choroba Haileya-Haileya

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Zakażenie wirusem HIV

W wytycznych europejskich EASC z 2020 roku i amerykańskich CDCP/IDSA z 2020 roku wskazano, że dapson jest rekomendowany do zastosowania:

- w profilaktyce pierwotnej i wtórnej zapalenia płuc spowodowanego *Pneumocystis jirovecii* (PCP): jako jedna z opcji alternatywnych do zastosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym,
- w leczeniu łagodnego-umiarkowanego PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z trimetoprimem,
- w profilaktyce pierwotnej zapalenia mózgu spowodowanego zakażeniem *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym.

W wytycznych polskich PTN_AIDS z 2019 roku również odniesiono się do stosowania dapsonu u osób z zakażeniem HIV:

- profilaktyka pierwotna i wtórna PCP: jako jedna z terapii alternatywnych w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu (w monoterapii)),
- profilaktyka zakażenia *Toxoplasma gondii*: jako jedna z terapii alternatywnych w monoterapii (u dzieci jako alternatywa dla klotrimazolu w 1 miesiącu życia (w skojarzeniu z pirymetaminą i kwasem folinowym)),
- eozynofilowe zapalenie mieszków włosowych: jako jedna z opcji leczenia w monoterapii.

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTN_AIDS z 2017 roku zalecają dapson w profilaktyce pierwotnej i wtórnej PCP, alternatywnie w przypadku uczulenia na kotrimoksazol – można też zastosować go u chorych z zakażeniem HIV w przypadku wystąpienia eozynofilowego zapalenia mieszków włosowych.

Pęcherzyca

W wytycznych niemieckich GSD z 2019 roku wskazano, że zastosowanie dapsonu jest możliwe jako jedna z możliwości w leczeniu indukcyjnym u pacjentów z łagodną postacią pęcherzyca zwykłej/liściastej (w skojarzeniu z kortykosteroidem) oraz w skojarzeniu z kortykosteroidem jako jeden ze schematów alternatywnych do zastosowania u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią pęcherzyca zwykłej/liściastej.

W wytycznych europejskich EADV z 2020 roku wskazano, że w leczeniu indukcyjnym łagodnej postaci pęcherzyca liściastej można rozważyć m.in. zastosowanie dapsonu (zwykle w połączeniu z miejscowym kortykosteroidem).

W wytycznych międzynarodowych AAD z 2018 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pęcherzyca.

W wytycznych brazylijskich BSD_3 z 2019 roku wskazano, że w pęcherzyca zwykłej jedną z opcji leczenia ogólnoustrojowego jest dapson (na zaproponowanym w wytycznych schemacie dapson jest dodawany do prednizonu po rozpoczęciu leczenia indukującego u pacjentów z łagodną postacią pęcherzyca zwykłej). Wskazano również, że w pęcherzyca liściastej, w łagodnej postaci choroby można zastosować dodatkowe

leczenie dapsonem (terapia dodana do leczenia miejscowymi kortykosteroidami), a w mniej zaawansowanej chorobie można zastosować m.in. dapson jako leczenie dodatkowe I linii (terapię immunosupresyjną wiążącą się z możliwością zmniejszenia dawek kortykosteroidów).

W raporcie z 2017 wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2014 roku dopuszczają użycie dapsonu, jako leku drugiego rzutu, a wytyczne brytyjskie BAD z 2017 roku nie wymieniają go w żadnej z 3 linii leczenia, ale sugerują, że może mieć efekt ograniczający użycie kortykosteroidów (istnienie słabych dowodów wymagających potwierdzenia).

Piodermia zgorzelinowa

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Zespół Melkerssona-Rosenthala

Dla tego wskazania nie odnaleziono wytycznych opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych z raportu z 2017 roku.

Guzkowe zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE_2 z 2019 roku, japońskich JCS z 2017 roku, amerykańskich ACR z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w guzkowym zapaleniu tętnic, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. guzkowe zapalenie tętnic).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Pokrzywka naczyniowa

W wytycznych japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w pokrzywce naczyniowej. W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne polskie PTD z 2007 roku wymieniają dapson, jako alternatywną terapię, a wytyczne amerykańskie JTFPP z 2014 roku w przypadku pokrzywki naczyniowej przytaczają istnienie w literaturze opisów przypadków z użyciem dapsonu.

Alergiczne zapalenie naczyń

W wytycznych europejskich SHARE_2 z 2019 roku oraz japońskich JCS z 2017 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w leczeniu ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń, natomiast w wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. ziarniniakowatość eozynofilową z zapaleniem naczyń).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń

W wytycznych japońskich JDA z 2020 roku nie odniesiono się do stosowania dapsonu w owrzodzeniach skórnych związanych z zapaleniem naczyń (wytyczne te zaliczają do nich m.in. leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry).

W raporcie z 2017 roku wskazano, że wytyczne japońskie JDA z 2016 roku w leczeniu owrzodzeń skórnych związanych z zapaleniami naczyń nie wymieniają dapsonu.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia opublikowanych po dacie wyszukiwania zastosowanej w raporcie z 2017 roku.

W raporcie z 2017 roku przedstawiono:

- dla wskazania – pemfigoid:
 - ✓ 1 prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji Arash 2008 porównujące miejscowy kortykosteroid z miejscowym kortykosteroidem i dapsonem. W badaniu tym wykazano, że spośród 22 włączonych do badania pacjentów ze zdiagnozowanym pemfigoidem błon śluzowych, 5 z chorobą łagodną lub umiarkowaną, było leczonych wyłącznie miejscowymi kortykosteroidami; 15 pacjentów z chorobą umiarkowaną i ciężką leczonych miejscowymi kortykosteroidami i włączonym dapsonem miało znaczącą odpowiedź na leczenie (2 pacjentów wycofano z badania ze względu na efekty

- uboczne działania dapsonu). Z powodu efektów ubocznych dapsonu wykluczono z terapii 2 pacjentów (spadek poziomu hemoglobiny),
- ✓ 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia Sticherling 2017 porównujące azatioprynę z dapsonem. W badaniu tym wykazano, że metylprednizolon odstawiono u 5 pacjentów w grupie azatiopryny po 251 dniach (mediana) i u 3 pacjentów odstawiono dapson po 81 dniach (mediana). Mediana łącznej dawki kortykosteroidu wyniosła 2,65 g dla przyjmujących azatiopryna, i 1,92 g dla pacjentów przyjmujących dapson ($p=0,06$), mediana czasu przyjmowania kortykosteroidów wyniosła odpowiednio 148 i 51 dni ($p=0,24$). Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w liczbie zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami leczonych dapson i azatiopryna. Łącznie zmarło 4 (8%) pacjentów podczas 12 miesięcy okresu obserwacji (w tym 1 osoba w grupie przyjmującej dapson – zgon w wyniku toksyczności wątrobowej, niewydolności nerek i arytmii – wskazano, że może być związane z przyjmowaniem dapsonu), oraz
 - ✓ 1 przegląd systematyczny Kirtsching 2003, którego celem była ocena efektów leczenia m.in. pemfigoidu błon śluzowych (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). efektów leczenia pemfigoidu błon śluzowych i nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Wszyscy pacjenci ($N=20$) odpowiedzieli dobrze na leczenie cyklofosfamidem w porównaniu do leczonych dapsonem, u których odpowiedź na leczenie miało 14/20 pacjentów ($RR=1,43$ [95% CI: 1,07; 1,90]). Nie stwierdzono jednoznacznie czy pacjenci poza badanymi interwencjami otrzymywali początkowo prednizon. Utrata włosów i supresja czerwonych oraz białych krwinek była częstym zdarzeniem niepożądanym w grupie cyklofosfamid. Wszyscy pacjenci ukończyli okres obserwacji,
 - dla wskazania: zakażenie wirusem HIV – 1 przegląd systematyczny Yan 2013, którego celem było określenie najskuteczniejszej terapii przeciw toksoplazmowemu zapaleniu mózgu u pacjentów zakażonych wirusem HIV (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). Wykazano, że:
 - ✓ TMP-SMX (trimetoprim z sulfametoksazolem) vs D-P (dapson z pirymetaminą) – nie różnią się częstością zdarzeń toksoplazmowego zapalenia mózgu ($OR=0,98$; 95% CI: 0,48-2,00); TMP-SMX korzystny trend w zakresie śmiertelności, bez istotności statystycznej ($OR = 0,75$; 95% CI: 0,53-1,06); TMP-SMX jest związany z toksycznością i nietolerancją ($OR = 1,47$; 95% CI: 0,91-2,38),
 - dla wskazania: pęcherzyca – 1 przegląd systematyczny Zhao 2015, którego celem była ocena literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w leczeniu pęcherzyca zwyczajnej (nie ograniczono się do konkretnej interwencji, ani komparatora). Jedno włączone badanie, analizujące wpływ dapsonu, jako adiuwanta (50 mg dziennie) na remisję i bezpieczeństwo leku, nie wskazało jednoznacznie na jego efektywność,
 - dla wskazania: pokrzywka naczyń – 1 przegląd systematyczny Holm 2017, którego celem była identyfikacja dowodów na stosowanie nie-biologicznych metod leczenia przewlekłej pokrzywki odpornej na leki przeciwhistaminowe (interwencją były dowolne nie-biologiczne i nie przeciwhistaminowe terapia, komparatora nie określono). Włączono 8 badań dotyczących dapsonu, z 94 pacjentami. Dwóch pacjentów zareagowało negatywnie na leczenie: 1 miał reakcje nadwrażliwości, a u 1 pacjenta rozwinęła się siność siatkowata. Brak efektu leczenia zaobserwowano łącznie u 9 pacjentów, u pozostałych pacjentów zaobserwowano poprawę, a 30 pacjentów miało całkowitą odpowiedź na leczenie. W jednym z badań RCT sama desloratadyna vs dapson+desloratadyna, leczenie dało pozytywne efekty, ale bez statystycznie istotnej różnicy między grupami. W innym badaniu prospektywnym, u wszystkich 4 pacjentów leczonych dapsonem 100 mg/dzień wystąpiła odpowiedź całkowita.

Opinie ekspertów klinicznych

W związku z brakiem zmiany zakresu ocenianych wskazań (względem raportu z 2017 roku) odstąpiono od wystąpienia z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych. Wyjątek stanowi wskazanie: leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń. W raporcie z 2017 roku wskazano, że „w związku z faktem, iż zlecenie dotyczące oceny wskazania „leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń” wpłynęło w późniejszym terminie, nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych w tym wskazaniu”. W toku prac nad raportem wystąpiono o przekazanie opinii na temat zastosowania dapsonu w leukocyto-klastycznym zapaleniu naczyń do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 opinie:

- prof. dr hab. n. med. M. Brzosko - Konsultant Krajowy w dz. reumatologii: „Nie mam doświadczeń w stosowaniu tego leku i opieram się jedynie na wynikach przeglądu piśmiennictwa. Może być finansowany ze środków publicznych, ale w ściśle określonych sytuacjach np. import docelowy i nie w pierwszej linii. Należy jednak podkreślić, że nie ma przeprowadzonych badań klinicznych z tym lekiem we wskazaniu leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. W piśmiennictwie są opis pojedynczych przypadków i serii przypadków pokazujących z reguły skuteczność tego leku. Jak zwykle w tego typu sytuacjach nie ma opisu przypadków z nieskutecznością leczenia. W reumatologii lek nie jest rekomendowany przez EULAR lub ACR. Dotychczas nie widziałem potrzeby zastosowania tego leku w populacji, którą obejmuje klinika w której pracuję (...)”,
- prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt - Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii: „Zgodnie z piśmiennictwem leukocytoklastyczne zapalenie naczyń jest jednym ze wskazań do zastosowania preparatu Disulone. Lek ten jest stosowany w przypadku, jeżeli inne opcje terapeutyczne są przeciwwskazane, bądź nasilenie zmian nie upoważnia do włączenia leczenia immunosupresyjnego”.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem otrzymano informacje, iż koszt jednego opakowania produktu leczniczego Disulone (100 mg) wynosi 120,00 zł netto.

Zgodnie z danymi ze zlecenia, w 2020 roku dla wszystkich ocenianych wskazań, rozpatrzono pozytywnie 284 wnioski (165 unikalnych numerów PESEL) na łączną kwotę 58 560,00 zł (461 opakowań). Dla żadnego ze wskazań, nie sprowadzono innych produktów leczniczych w ramach importu docelowego.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AAD 2018** Wytuczne *American Academy of Dermatology*: Murrell D.F. et al., Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018), doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- ACR 2019** Wytuczne *American College of Rheumatology*: American College of Rheumatology (ACR) Vasculitis Guideline, Updated August 2019
- BSD 2019** Wytuczne *Brazilian Society of Dermatology*: Siviero do Vale E. C. et al., Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis – Brazilian Society of Dermatology, *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):S48-55, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940208>
- BSD_2 2019** Wytuczne *Brazilian Society of Dermatology*: Santi C.G. et al., Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita – Brazilian Society of Dermatology, *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):S33-47, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.2019940207>
- BSD_3 2019** Wytuczne *Brazilian Society of Dermatology*: Porro A.M. et al., Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology, *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):S20-32, n *Bras Dermatol.* 2019;94(2 Suppl 1):S20-32.
- CDCP/IDSA 2020** Wytuczne *Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America*: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. (dostęp dnia: 16.03.2021 r.)
- EADV 2020** Wytuczne *European Academy of Dermatology and Venereology*: Joly P. et al., pdated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV), *JEADV* 2020, 34, 1900–1913, DOI: 10.1111/jdv.16752
- EASC 2020** Wytuczne *European AIDS Clinical Society*: Guidelines Version 10.1 October 2020, English
- GSD 2019** Wytuczne *German Society of Dermatology*: Schmidt E. et al., S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update, *JDDG* | 1610-0379/2020/1805, DOI: 10.1111/ddg.14097
- JCS 2017** Wytuczne *Japanese Circulation Society*: JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome, Digest Version, *Circ J* 2020; 84: 299–359, doi:10.1253/circj.CJ-19-0773
- JDA 2020** Wytuczne *Japanese Dermatological Association*: Fujimoto M. et al., Wound, pressure ulcer and burn guidelines – 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers, *Journal of Dermatology* 2020; 1–39, doi: 10.1111/1346-8138.15186
- PTN_AIDS 2019** Wytuczne Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS – Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV, 2019
- SHARE 2019** Wytuczne *European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*: Ozen S. et al., European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative, doi:10.1093/rheumatology/kez041
- SHARE_2 2019** Wytuczne *European initiative Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*: de Graeff N. et al., European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative, *Rheumatology* 2019;58:656-671 doi:10.1093/rheumatology/key322

Pozostałe publikacje

- ChPL** <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67654911&typedoc=R> (data dostępu: 01.04.2021 r.)
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5769#PRODUCTINFO> (data dostępu: 15.03.2021 r.)
- OT.4311.5.2017** Disulone (Dapsonum) we wskazaniach choroba Duhringa, choroba Sneddona-Wilkinsona, pemfigoid, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, zapalenie naczyń związane z IgA, choroba Haileya-Haileya, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca, piodermia zgorzeliowa, ziarniak obrączkowy, obumieranie tłuszczowe, skórną postać tocznia rumieniowatego, zespół Melkerssona-Rosenthala, guzkowe zapalenie naczyń, pokrzywka naczyniowa, alergiczne zapalenie naczyń, zespół Weber-Christiana, leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.4311.5.2017, Data ukończenia: 2 lutego 2018r.
- RP 122/2013** Rekomendacja nr 122/2013 z dnia 16 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki a 100 mg, we wskazaniach: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzeliowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca łojotokowa, pokrzywka przewlekła
- RP 13/2013** Rekomendacja nr 13/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: choroba Duhringa

- RP 14/2013** Rekomendacja nr 14/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Disulone (dapson), tabletki á 100 mg, we wskazaniu: pemfigoid oczny
- RP 159/2014** Rekomendacja nr 159/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (Dapsonum) tabletki a 100 mg, we wskazaniu: aftoza przewlekłe nawracająca
- RP 19/2018** Rekomendacja nr 19/2018 z dnia 21 lutego 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum), tabletki á 100 mg, we wskazaniach: choroba Duhringa; choroba Sneddon-Wilkinsona; pemfigoid; linijna IgA dermatoza pęcherzowa; zapalenie naczyń związane z IgA; choroba Haileya-Haileya; zakażenie wirusem HIV; pęcherzyca; piodermia zgorzelinowa; ziarniniak obrączkowy; obumieranie tłuszczowe; skórna postać tocznia rumieniowatego; zespół Melkerssona-Rosenthala; guzkowe zapalenie naczyń; pokrzywka naczyniowa; alergiczne zapalenie naczyń; zespół WeberChristiana; leukocytoklastyczne zapalenie naczyń
- SRP 192/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 192/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, piodermia zgorzelinowa, nawracające zapalenie podściółki tłuszczowej, zakażenie wirusem HIV, pęcherzyca tojotokowa, pokrzywka przewlekła
- SRP 195/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsonum) we wskazaniach: aftoza przewlekłe nawracająca
- SRP 20/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2018 z dnia 7 lutego 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Disulone (dapsonum) w różnych wskazaniach
- SRP 26/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsone), tabletki á 100 mg w chorobie Duhringa
- SRP 27/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Disulone (dapsone), tabletki á 100 mg w pemfigoidzie ocznym

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 09.03.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 03.01.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: disulone[Title/Abstract] OR dapsone[Title/Abstract]	4 447
#2	Search: "Dapsone"[Mesh]	4 882
#3	Search: #1 OR #2	6 651
#4	Search: dermatitis herpetiformis[Title/Abstract] OR Duhring's[Title/Abstract] OR Duhring[Title/Abstract] OR Duhrings[Title/Abstract] OR Duhrig's[Title/Abstract] OR Duhrig[Title/Abstract] OR Duhrigs[Title/Abstract] OR Duehring's[Title/Abstract] OR Duehring[Title/Abstract] OR Duehrings[Title/Abstract] OR hidroa[Title/Abstract] OR hydroa[Title/Abstract] OR zosteriform eruption[Title/Abstract] OR (herpes like[Title/Abstract] AND (dermatitis[Title/Abstract] OR skin disease[Title/Abstract] OR skindisease))[Title/Abstract] OR CPD[Title/Abstract] OR Sneddon-Wilkinson[Title/Abstract] OR Vesiculobullous[Title/Abstract] OR Bullous[Title/Abstract] OR Vesicular [Title/Abstract] OR Dermatoses[Title/Abstract] OR Dermatoses[Title/Abstract] OR Sneddon[Title/Abstract] OR Wilkinson[Title/Abstract] OR subcorneal pustular[Title/Abstract] OR Pemphigoid[Title/Abstract] OR Pemphigoids[Title/Abstract] OR Herpes Gestationis[Title/Abstract] OR Chronic Bullous Disease of Childhood[Title/Abstract] OR SHP[Title/Abstract] OR LABD[Title/Abstract] OR Henoch[Title/Abstract] OR Schonlein[Title/Abstract] OR Schoenlein[Title/Abstract] OR Schonlein-Henoch[Title/Abstract] OR Schoenlein-Henoch[Title/Abstract] OR Henoch-Schonlein[Title/Abstract] OR Henoch-Schoenlein[Title/Abstract] OR ((Purpura[Title/Abstract] OR Purpuras)[Title/Abstract] AND (Nervosa[Title/Abstract] OR Anaphylactic[Title/Abstract] OR Anaphylactoid[Title/Abstract] OR Allergic[Title/Abstract] OR Rheumatica[Title/Abstract] OR Rheumatic[Title/Abstract] OR Rheumatoid[Title/Abstract] OR Hemorrhagica[Title/Abstract] OR Nonthrombocytopenic))[Title/Abstract] OR Vasculitis[Title/Abstract] OR peliosis rheumatica[Title/Abstract] OR hemorrhagic capillary toxicosis[Title/Abstract] OR haemorrhagic capillary toxicosis[Title/Abstract] OR allergic diathesis[Title/Abstract] OR Hailey[Title/Abstract] OR Hailey-Hailey[Title/Abstract] OR Pemphigus[Title/Abstract] OR (Human Virus Type III[Title/Abstract] AND (T Cell Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Cell Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Lymphotropic[Title/Abstract] OR T-Cell Leukemia[Title/Abstract] OR T Cell Leukemia))[Title/Abstract] OR ((Lymphadenopathy-Associated[Title/Abstract] OR Lymphadenopathy[Title/Abstract] OR Immune Deficiency[Title/Abstract] OR Immunodeficiency[Title/Abstract] AND (Virus[Title/Abstract] OR Viruses))[Title/Abstract] OR AIDS[Title/Abstract] OR LAV-HTLV-III[Title/Abstract] OR HTLV-III[Title/Abstract] OR Pemphigus[Title/Abstract] OR (pyoderma[Title/Abstract] AND (gangrenosum[Title/Abstract] OR gangraenosum[Title/Abstract] OR gangrenous[Title/Abstract] OR gangraenous[Title/Abstract] OR ulcerosa[Title/Abstract] OR ulcerosum))[Title/Abstract] OR (dermatitis[Title/Abstract] AND (ulcerosa[Title/Abstract] OR ulcerative))[Title/Abstract] OR Urticarias[Title/Abstract] OR Hives[Title/Abstract] OR weal[Title/Abstract] OR wheal[Title/Abstract] OR whealing[Title/Abstract] OR Melkersson[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkersson[Title/Abstract] OR Melkersson-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Melkerson[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkerson[Title/Abstract] OR Melkerson-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkerson-Rosenthal[Title/Abstract] OR Melkerssen[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerssen-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkerssen[Title/Abstract] OR Melkerssen-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkerssen-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal[Title/Abstract] OR Miescher [Title/Abstract] OR Melkerssohn-Rosenthal[Title/Abstract] OR Rosenthal-Melkerssohn[Title/Abstract] OR Melkerssohn-Rosenthal-Miescher [Title/Abstract] OR Miescher-Melkerssohn-Rosenthal[Title/Abstract] OR Cheilitis Granulomatosa[Title/Abstract] OR Facial Neuropathy[Title/Abstract] OR Orofacial Edema[Title/Abstract] OR Macrocheilia[Title/Abstract] OR Facial Palsy[Title/Abstract] OR Edema[Title/Abstract] OR Vasculitides[Title/Abstract] OR Venulitis[Title/Abstract] OR Angiitis[Title/Abstract] OR Angiitides[Title/Abstract] OR arteriolitis[Title/Abstract] OR Gougerot Ruitter syndrome[Title/Abstract] OR Kussmaul[Title/Abstract] OR Maier[Title/Abstract] OR ((Polyarteritis[Title/Abstract] OR panarteritis[Title/Abstract] OR periarteritis[Title/Abstract] AND nodosa)[Title/Abstract] OR relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis[Title/Abstract]	565 379
#5	Search: Dermatitis herpetiformis [MeSH]	2 714
#6	Search: Linear IgA Bullous Dermatitis [MeSH]	165
#7	Search: Pemphigus [MeSH]	8 335
#8	Search: Pyoderma Gangrenosum [MeSH]	2 205
#9	Search: Urticaria [MeSH]	16 652
#10	Search: Skin Diseases, Vesiculobullous [MeSH]	36 567
#11	Search: Pemphigoid, Bullous [MeSH]	3 793
#12	Search: Pemphigoid, Benign Mucous Membrane [MeSH]	1 328

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: Pemphigoid Gestationis [MeSH]	512
#14	Search: Purpura, Schoenlein-Henoch [MeSH]	4 582
#15	Search: Pemphigus, Benign Familial [MeSH]	482
#16	Search: HIV [MeSH]	100 843
#17	Search: Melkersson-Rosenthal Syndrome [MeSH]	828
#18	Search: Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous [MeSH]	2 113
#19	Search: Polyarteritis Nodosa [Mesh]	6 072
#20	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	611 852
#21	Search: #3 AND #20	2 027
#22	Search: #3 AND #20 Filters: from 2018/1/1 - 2021/3/9	216
#23	Search: #3 AND #20 Filters: English, from 2018/1/1 - 2021/3/9	204
#24	Search: #3 AND #20 Filters: English, Polish, from 2018/1/1 - 2021/3/9	204
#25	Search: #3 AND #20 Filters: English, Polish, Humans, from 2018/1/1 - 2021/3/9	121

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 03.01.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(disulone or dapsone).ab,kw,ti.	5 149
#2	exp dapsone/	15 882
#3	1 or 2	16 463
#4	(dermatitis herpetiformis or Duhring or Duhrings or Duhrig or Duhrigs or Duehring or Duehrings or hidroa or hydroa or zosteriform eruption or (herpes like and (dermatitis or skin disease or skindisease)) or CPD or Sneddon-Wilkinson or Vesiculobullous or Bullous or Vesicular or Dermatitis or Dermatosis or Dermatoses or Sneddon or Wilkinson or subcorneal pustular or Pemphigoid or Pemphigoids or Herpes Gestationis or Chronic Bullous Disease of Childhood or SHP or LABD or Henoch or Schonlein or Schoenlein or Schonlein-Henoch or Schoenlein-Henoch or Henoch-Schonlein or Henoch-Schoenlein or ((Purpura or Purpuras) and (Nervosa or Anaphylactic or Anaphylactoid or Allergic or Rheumatic or Rheumatic or Rheumatoid or Hemorrhagica or Nonthrombocytopenic)) or Vasculitis or peliosis rheumatica or hemorrhagic capillary toxicosis or haemorrhagic capillary toxicosis or allergic diathesis or Hailey or Hailey-Hailey or Pemphigus or (Human Virus Type III and (T Cell Lymphotropic or T-Cell Lymphotropic or T-Lymphotropic or T-Cell Leukemia or T Cell Leukemia)) or ((Lymphadenopathy-Associated or Lymphadenopathy or Immune Deficiency or Immunodeficiency) and (Virus or Viruses)) or AIDS or LAV-HTLV-III or HTLV-III or Pemphigus or (pyoderma and (gangrenosum or gangraenosum or gangrenous or gangraenous or ulcerosa or ulcerosum)) or (dermatitis and (ulcerosa or ulcerative)) or Urticaria or Urticarias or Hives or weal or wheal or whealing or Melkersson or Rosenthal or Miescher or Melkersson-Rosenthal or Rosenthal-Melkersson or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson or Rosenthal or Miescher or Melkersson-Rosenthal or Rosenthal-Melkersson or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson or Rosenthal or Miescher or Melkersson-Rosenthal or Rosenthal-Melkersson or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal or Melkersson-Rosenthal-Miescher or Miescher-Melkersson-Rosenthal or Cheilitis Granulomatosa or Facial Neuropathy or Orofacial Edema or Macrocheilia or Facial Palsy or Edema or Vasculitides or Venulitis or Angiitis or Angiitides or arteriolitis or Gougerot Ruitier syndrome or Kussmaul or Maier or ((Polyarteritis or panarteritis or periarteritis) and nodosa) or relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis).ab,kw,ti.	584 053
#5	exp Dermatitis herpetiformis/	2 468
#6	exp Linear IgA Bullous Dermatitis/	362
#7	exp Pemphigus/	11 236
#8	exp pemphigoid/	8 858
#9	exp Pyoderma Gangrenosum/	5 578
#10	exp Urticaria/	41 177
#11	exp bullous pemphigoid/	4 153
#12	exp subcorneal pustular dermatosis/	438
#13	exp anaphylactoid purpura/	5 707

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	exp Hailey Hailey disease/	856
#15	exp Human immunodeficiency virus/	199 205
#16	exp Melkersson Rosenthal syndrome/	552
#17	exp leukocytoclastic vasculitis/	3 926
#18	exp polyarteritis nodosa/	5 208
#19	exp small vessel vasculitis/	1 692
#20	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	748 977
#21	3 and 20	6 563
#22	limit 21 to (human and (english or polish) and yr="2018 -Current" and (article or article in press))	343

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 10.03.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 03.01.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(disulone or dapson):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	519
#2	MeSH descriptor: [Dapsone] explode all trees	282
#3	#1 OR #2	519
#4	(dermatitis herpetiformis OR Duhring's OR Duhring OR Duhrings OR Duhrig's OR Duhrig OR Duhrigs OR Duehring's OR Duehring OR Duehrings OR hidra OR hydroa OR zosteriform eruption OR (herpes like AND (dermatitis OR skin disease OR skindisease)) OR CPD OR Sneddon-Wilkinson OR Vesiculobullous OR Bullous OR Vesicular OR Dermatitis OR Dermatoses OR Sneddon OR Wilkinson OR subcorneal pustular OR Pemphigoid OR Pemphigoids OR Herpes Gestationis OR Chronic Bullous Disease of Childhood OR SHP OR LABD OR Henoch OR Schonlein OR Schoenlein OR Schonlein-Henoch OR Schoenlein-Henoch OR Henoch-Schonlein OR Henoch-Schoenlein OR ((Purpura OR Purpuras) AND (Nervosa OR Anaphylactic OR Anaphylactoid OR Allergic OR Rheumatica OR Rheumatic OR Rheumatoid OR Hemorrhagica OR Nonthrombocytopenic)) OR Vasculitis OR peliosis rheumatica OR hemorrhagic capillary toxicosis OR haemorrhagic capillary toxicosis OR allergic diathesis OR Hailey OR Hailey-Hailey OR Pemphigus OR (Human Virus Type III AND (T Cell Lymphotropic OR T-Cell Lymphotropic OR T-Lymphotropic OR T-Cell Leukemia OR T Cell Leukemia)) OR ((Lymphadenopathy-Associated OR Lymphadenopathy OR Immune Deficiency OR Immunodeficiency) AND (Virus OR Viruses)) OR AIDS OR LAV-HTLV-III OR HTLV-III OR Pemphigus OR (pyoderma AND (gangrenosum OR gangraenosum OR gangrenous OR gangraenous OR ulcerosa OR ulcerosum)) OR (dermatitis AND (ulcerosa OR ulcerative)) OR Urticaria OR Urticarias OR Hives or weal OR wheal OR whealing OR Melkersson OR Rosenthal OR Miescher OR Melkersson-Rosenthal OR Rosenthal-Melkersson OR Melkersson-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkersson-Rosenthal OR Melkerson OR Rosenthal OR Miescher OR Melkerson-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerson OR Melkerson-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkerson-Rosenthal OR Melkerssen OR Rosenthal OR Miescher OR Melkerssen-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerssen OR Melkerssen-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkerssen-Rosenthal OR Melkerssohn OR Rosenthal OR Miescher OR Melkerssohn-Rosenthal OR Rosenthal-Melkerssohn OR Melkerssohn-Rosenthal-Miescher OR Miescher-Melkerssohn-Rosenthal OR Cheilitis Granulomatosa OR Facial Neuropathy OR Orofacial Edema OR Macrocheilia OR Facial Palsy OR Edema OR Vasculitides OR Venulitis OR Angiitis OR Angiitides OR arteriolitis OR Gougerot Ruitter syndrome OR Kussmaul OR Maier OR ((Polyarteritis OR panarteritis OR periarteritis) AND nodosa) OR relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	61 301
#5	MeSH descriptor: [Dermatitis Herpetiformis] explode all trees	12
#6	MeSH descriptor: [Linear IgA Bullous Dermatitis] explode all trees	0
#7	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	78
#8	MeSH descriptor: [Pyoderma Gangrenosum] explode all trees	7
#9	MeSH descriptor: [Urticaria] explode all trees	789
#10	MeSH descriptor: [Skin Diseases, Vesiculobullous] explode all trees	385
#11	MeSH descriptor: [Pemphigoid, Bullous] explode all trees	46
#12	MeSH descriptor: [Pemphigoid, Benign Mucous Membrane] explode all trees	9
#13	MeSH descriptor: [Pemphigoid Gestationis] explode all trees	1
#14	MeSH descriptor: [Purpura, Schoenlein-Henoch] explode all trees	51
#15	MeSH descriptor: [Pemphigus, Benign Familial] explode all trees	0
#16	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3 103

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	MeSH descriptor: [Melkersson-Rosenthal Syndrome] explode all trees	3
#18	MeSH descriptor: [Vasculitis, Leukocytoclastic, Cutaneous] explode all trees	6
#19	MeSH descriptor: [Polyarteritis Nodosa] explode all trees	28
#20	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	62 977
#21	#3 AND #20 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Mar 2021, in Cochrane Reviews, Trial	37