



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Cyclophosphamidum
we wskazaniach:
zespół hemofagocytowy, zespół POEMS,
małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami,
anemia hemolityczna oporna na leczenie
kortykosteroidami

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

Raport nr: OT.4321.11.2019
(Aneks do raportu nr: OT.434.24.2016)

Data ukończenia: 10 kwietnia 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
2.1. Wskazanie dowodów naukowych	6
2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
2.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
2.1.2.1. Zespół hemofagocytowy	7
2.1.2.2. Zespół POEMS	8
2.1.2.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami.....	9
2.1.2.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.....	9
2.1.3. Wyniki analizy skuteczności	10
2.1.3.1. Zespół hemofagocytowy	10
2.1.3.2. Zespół POEMS	11
2.1.3.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami.....	11
2.1.3.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.....	12
2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	14
2.1.4.1. Zespół hemofagocytowy	14
2.1.4.2. Zespół POEMS	14
2.1.4.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami.....	14
2.1.4.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.....	15
2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	15
3. Źródła.....	17
4. Załączniki.....	19
4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
4.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.24.2016 z 4 maja 2016 r. (będącego aktualizacją raportu AOTM-BP-431-12/2013 z 28 listopada 2013 r.), na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 147/2016 z dnia 16 maja 2016 r. (zlecenie 120/2016 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej cyklofosfamid we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu OT.434.24.2016 w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 25.03.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z maja 2016 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych). Ze względu na to, że w raporcie OT.434.24.2016 nie przedstawiono żadnych nowych wytycznych względem raportu AOTM-BP-431-12/2013, w niniejszym raporcie zdecydowano się uwzględnić wytyczne opublikowane po 1 stycznia 2014 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- International Myeloma Working Group (IMWG), <http://imwg.myeloma.org/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), (<http://www.pthit.pl/>)
- International Society of Hematology (ISH), (<https://www.ishworld.org/>)
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), <https://www.isth.org/>
- European Hematology Association (EHA), (<http://www.ehaweb.org>)
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych:

wyszukiwanie w języku polskim:

- zespół hemofagocytowy/zespół POEMS/małopłytkowość/anemia hemolityczna
- zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus

wyszukiwanie w języku angielskim:

- hemophagocytic syndromes/POEMS syndrome/thrombocytopenia/hemolytic anemia
- european/international/world
- guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących zespołu hemofagocytowego, zespołu POEMS, małopłytkowości oraz anemii hemolitycznej odnaleziono wytyczne odnoszące się do wszystkich z wymienionych wskazań. W międzynarodowych wytycznych Histocyte Society – HS 2015 dotyczących leczenia zespołu hemofagocytowego związanego z nowotworem, cyklofosfamid został wymieniony jako jeden ze składowych chemioterapii, która może być skuteczna w tym wskazaniu. W zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej – PGSz 2017 dotyczących rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji wymieniono cyklofosfamid wśród najczęściej stosowanych leków w POEMS, którego stosowanie przyczynia się do poprawy klinicznej u ponad 50% chorych. W europejskiej rekomendacji EMN 2018 również wymieniono cyklofosfamid (w skojarzeniu z deksametazonem) i podano, że powoduje poprawę kliniczną u 50% pacjentów z POEMS. W europejskich wytycznych JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria) wymienia się cyklofosfamid jako lek stosowany w trzeciej linii leczenia małopłytkowości idiopatycznej po niepowodzeniu terapii sterydami, agonistami receptorów trombopoetyny i rytuksymabem. W zaleceniach zawartych w Praktyce hematologicznej – PH 2015 wymieniono cyklofosfamid jako opcję terapeutyczną w przypadku opornej na wcześniejsze leczenie anemii hemolitycznej. W zaleceniach PH 2015 odniesiono się do zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu zespołu hemofagocytowego, małopłytkowości i anemii hemolitycznej opornych na leczenie kortykosteroidami.

Jedynie w wytycznych JWG 2018 podano informację, że zalecenia dotyczą cyklofosfamidu stosowanego doustnie, w pozostałych ww. dokumentach nie podano, do jakiej postaci leku odnoszą się zalecenia.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczący analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
zespół hemofagocytowy	
<p>PH 2015 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące zasad postępowania w zespole hemofagocytowym</u></p> <p>Cyklofosfamid został wymieniony: w I linii leczenia w ramach schematu chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon) u pacjentów, u których HLH wystąpił na podłożu określonej choroby nowotworowej, najczęściej chłoniaka oraz u pacjentów opornych na leczenie programem HLH-2004 (etopozyd, deksametazon i cyklosporyna A). Jako oporność rozumiano brak zmniejszenia stężenia ferrytyny po 3 tygodniach terapii. W zaleceniach nie podano informacji o dawkowaniu i drodze podania cyklofosfamidu.</p> <p>W zaleceniach jako drugą linię leczenia wskazano przeszczepienie allogeniczne komórek krwiotwórczych. Nie odniesiono się do zastosowania cyklofosfamidu w ramach tej procedury.</p> <p>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>HS 2015 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki oraz leczenia zespołu hemofagocytozowego związanego z nowotworem.</u></p> <p>W dokumencie zawarto informację, iż jest możliwe, że schematy leczenia chłoniaka zawierające etopozyd, cyklofosfamid lub metotreksat leczą zarówno zespół hemofagocytowy, jak i leżący u jego podstaw nowotwór.</p> <p>W części rekomendacji odnoszącej się do cyklofosfamidu nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
zespół POEMS	
<p>PGSz 2017 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych</u></p> <p>Cyklofosfamid został wymieniony wśród najczęściej stosowanych sposobów leczenia POEMS. W dokumencie podano informację, że istotną poprawę kliniczną odnotowuje się u ponad 50% chorych na POEMS stosujących cyklofosfamid w skojarzeniu z deksametazonem. Zgodnie z algorytmem postępowania zawartym w dokumencie, chemioterapię stosuje się w przypadku obecności klonalnych plazmocytozów w badaniu szp ku kostnego lub w przypadku ponad 2 zmian kostnych. U chorych, u których występują pojedyncze zmiany kostne bez obecności nacieku klonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym stosuje się radioterapię.</p> <p><i>Zgodnie z wytycznymi: ze względu na rzadkie występowanie zespołu POEMS nie ma wyników randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność jednego sposobu leczenia. (...) W terapii zespołu POEMS są stosowane te same leki, których skuteczność oceniono w części rozpoznanych chorobach jak szpiczak plazmocytozowy i pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich. Najczęściej stosowane są kortykosteroidy i leki alkilujące stosowane pojedynczo lub w skojarzeniu, a także przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych (auto-SCT).</i></p> <p>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>PH 2015 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące postępowania w szpiczaku plazmocytozowym oraz innych dyskrazjach plazmocytozowych</u></p> <p>W zaleceniach dotyczących postępowania w zespole POEMS nie wymieniono cyklofosfamidu. Zwrócono uwagę, że obecnie nie ma RCT dotyczących leczenia zespołu POEMS. Nie a także standardów leczniczych i oficjalnych zaleceń terapeutycznych. Zalecenia lecznicze opierają się najczęściej na doświadczeniach płynących z leczenia szpiczaka i amyloidozy. Zgodnie z algorytmem przedstawionym w zaleceniach u pacjentów w wieku < 65 lat przeprowadza się autoHSCT. W zaleceniach nie odniesiono się jednak do zastosowania cyklofosfamidu w tej procedurze.</p> <p>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>EMNR 2018 (EUROPA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą diagnostyki i leczenia rzadkich dyskrazji plazmocytozowych</u></p> <p>Wśród schematów terapeutycznych w POEMS wymieniono cyklofosfamid w skojarzeniu z deksametazonem. Stosowanie tego schematu terapeutycznego związane jest poprawą kliniczną u 50% pacjentów.</p> <p>W części wytycznych odnoszącej się do stosowania cyklofosfamidu w zespole POEMS nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami	
<p>PH 2015 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące zasad postępowania w małopłytkowościach nabytych i wrodzonych</u> Wśród sposobów farmakologicznych stosowanych u pacjentów z pierwotną małopłytkowością immunizacyjną, opornych na glikokortykosteroidy (GKS), niewyrażających zgody na splenektomię, lub u których splenektomia nie przyniosła rezultatów wymieniono cyklofosfamid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawany doustnie w dawce 1-2 mg/kg m.c./dobę, • podawany dożylnie w dawce 0,3-1,0 g/m²/ co 2-4 tygodnie (1-3 dawki), • podawany w skojarzonej chemioterapii w dawce 100-200 mg/dobę i.v. w dniach 1.-5. lub 7 wraz z prednizonem, winkrystyną oraz jednym z następujących leków: azatiopryną lub etopozydem. <p>W zaleceniach zwrócono uwagę na wady stosowania leków immunosupresyjnych, tj.: zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji oraz późny efekt działania. Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
<p>JWG 2018 (Niemcy/Szwajcaria/Austria)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące małopłytkowości idiopatycznej (ang. Immune Thrombocytopenia, ITP)</u> Cyklofosfamid jest rekomendowany jako lek stosowany w trzeciej linii leczenia ITP (stopień rekomendacji: EC, poziom dowodów: 3). W wytycznych zwrócono uwagę, że lek ten został zarejestrowany przed wprowadzeniem standardów dobrej praktyki klinicznej (GCP) i zasad EBM i powinien być stosowany jedynie po niepowodzeniu terapii sterydami, agonistami receptorów trombopoetyny i rytuksymabem. Szansa uzyskania trwałej remisji jest niewielka, natomiast istnieje ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych. Poza występowaniem typowych dla cytostatyków działań niepożądanych (tj. upośledzenie czynności szpiku kostnego) odnotowano rzadkie przypadki raka pęcherza moczowego oraz wtórnej białaczki. Cyklofosfamid może wpływać na płodność. Poziom dowodów naukowych: w oparciu o Oxford Centre of Evidence-Based Medicine, wersja marzec 2009 (www.cebm.net) Stopnie rekomendacji: EC (Expert consensus) – brak wystarczających danych naukowych. Niezależnie od tego, w opinii większości ekspertów dane zalecenie powinno być sformułowane jako bliskie standardom dobrej praktyki klinicznej.</p>
anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami	
<p>PH 2015 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczące zasad postępowania w niedokrwistościach, w tym niedokrwistości hemolitycznej. Cyklofosfamid został wymieniony wśród leków stosowanych w opornych na dotychczasowe leczenie przypadkach niedokrwistości hemolitycznej – azatiopryny, danazolu, cyklosporyny oraz dożylnych immunoglobulin. W zaleceniach nie podano informacji o dawkowaniu i drodze podania cyklofosfamidu. <i>Decyzja o zastosowaniu leków immunosupresyjnych powinna zostać podjęta przez hematologa lub w ośrodkach o wyższym niż podstawowy stopniu referencyjności. Ewentualne zmiany dotyczące postępowania immunosupresyjnego należy rozważyć po miesięcznej nieskutecznej terapii jednym z leków.</i> Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>

EMN - European Myeloma Network, **HS** – Histiocyte Society, **ITP** – małopłytkowość idiopatyczna (ang. Immune Thrombocytopenia), **JWG** - Joint Working Group of German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Austrian Society for Hematology and Medical Oncology (OGHO), the Swiss Society for Hematology (SGH), the Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH), **PGS** – Polska Grupa Szpiczakowa, **PH** – Praktyka hematologiczna

2.1. Wskazanie dowodów naukowych

2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w kwietniu 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w leczeniu zespołu hemofagocytowego, zespołu POEMS oraz opornych na leczenie kortykosteroidami małopłytkowości lub anemii hemolitycznej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.03.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 27.04.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr OT.434.24.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z zespołem hemofagocytowym, zespołem POEMS, małopłytkowością oporną na leczenie kortykosteroidami lub anemią hemolityczną oporną na leczenie

Interwencja: cyklofosfamid w postaci doustnej¹ (w przypadku braku takich badań, także podawany dożylnie).

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, badania retrospektywne, opisy serii przypadków, opisy przypadków oraz prace przeglądowe dotyczące analizowanych wskazań.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

2.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- trzy publikacje dotyczące zespołu hemofagocytowego (HLH): badanie retrospektywne (Uppuluri 2018) oraz 2 opisy przypadków (Ayala 2016 i Kohli 2018),
- pięć publikacji dotyczących zespołu POEMS: dwie prace przeglądowe (Nozza 2017 i Dispenzieri 2017), dwa badania retrospektywne (Li 2017 i Muto 2016) oraz jeden opis przypadku (Milam 2019),
- trzy publikacje dotyczące małopłytkowości opornej na leczenie kortykosteroidami: badanie retrospektywne (Depre 2018), opis przypadku (Rashidi 2016) oraz publikacje przeglądową (Cuker 2016),
- trzy publikacje dotyczące anemii hemolitycznej opornej na leczenie kortykosteroidami: opis serii przypadków (Go 2017), opis przypadku (Sekiguchi 2016) oraz pracę przeglądową (Barcellini 2018).

2.1.2.1. Zespół hemofagocytowy

Uppuluri 2018

Retrospektywne badanie Uppuluri 2018 dotyczyło badania skuteczności przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych od dawców haploidentycznych (haplo-HSCT) wraz z podaniem cyklofosfamidu po transplantacji u populacji pediatrycznej z pierwotnymi niedoborami odporności (PIDs – ang. Primary Immune Deficiency) w południowych Indiach. Spośród 16 pacjentów poniżej 18 roku życia, którzy przeszli haplo-HSCT od stycznia 2014 do lutego 2018, 3 miało zdiagnozowany wrodzony zespół hemofagocytowy. Cyklofosfamid podawano w dawce 50 mg/kg m.c. dziennie w trzecim i czwartym dniu po przeszczepie w celu immunosupresji (w tym prewencji choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi – GvHD, ang. graft-versus-host disease). Nie podano informacji o drodze podania cyklofosfamidu.

Ayala 2016

Opis przypadku Ayala 2016 dotyczy zastosowania transplantacji od haploidentycznego dawcy w ramach terapii nawracającego HLH u 69-letniego pacjenta. U chorego zastosowano kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności (RIC, ang. – reduced intensity conditioning) 30 mg/m² fludarabiny w dniach 6, 5, 4 i 3 przed przeszczepem oraz 214,5 mg/kg cyklofosfamidu w dniach 6 i 5 przed przeszczepem oraz napromienianie całego ciała (TBI – ang. total body irradiation) w dawce 200 cGy dzień przed przeszczepem niestymulowanych komórek szpiku kostnego. W ramach prewencji GvHD stosowano cyklofosfamid w dawce 50 mg/kg w 3 i 4 dniu po przeszczepie oraz takrolimus i

¹ Na wykazie leków zawierających cyklofosfamid, refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami w ramach: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, znajduje się tylko postać doustna cyklofosfamidu (preparat Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg, kod EAN 5909990240814).

mykofenolan mofetylu w 5 dniu po przeszczepie. Nie podano informacji o drodze podania przyjmowanego cyklofosfamidu.

Kohli 2018

Publikacja Kohli 2018 stanowi opis przypadków 2 pediatrycznych pacjentów z HLH, którzy przeszli pomyślnie przeszczep szpiku kostnego (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplantation) od haploidentycznego dawcy i stosowali cyklofosfamid po transplantacji.

Pierwszy przypadek dotyczył niemowlęcia, u którego w 11 tygodniu życia rozpoznano HLH, a w 8 miesiącu życia przeprowadzono przeszczep komórek krwi obwodowej od haploidentycznego dawcy. W celu prewencji GvHD pacjent przyjmował cyklofosfamid w dawce 50 mg/kg 2, 3 i 4 dnia po przeszczepie, a także cyklosporynę od 5 dnia po przeszczepie i mykofenolan mofetylu od 5 do 35 dnia po przeszczepie.

Drugi przypadek dotyczył 12-letniego pacjenta, który również przeszedł haploHSCT. W celu prewencji GvHD pacjent również przyjmował cyklofosfamid w dawce 50 mg/kg 3 i 4 dnia po przeszczepie, a także takrolimus i mykofenolan mofetylu od 5 dnia po przeszczepie.

2.1.2.2. Zespół POEMS

Li 2017

W badaniu retrospektywnym Li 2017 oceniano wartość terapii indukcyjnej przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych z krwi obwodowej u pacjentów z nowo zdiagnozowanym zespołem POEMS. Analiza dotyczyła 138 pacjentów, którzy przeszli ASCT (autologiczny przeszczep komórek macierzystych) w Peking Union Medical College Hospital (Chiny) między styczniem 2005 r. a styczniem 2016 r. W publikacji porównano również skuteczność mobilizacji komórek macierzystych krwi obwodowej przy zastosowaniu G-CSF w skojarzeniu z cyklofosfamidem (92% pacjentów) i samego G-CSF (8% pacjentów). Nie podano informacji o dawce i drodze podania przyjmowanego cyklofosfamidu zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i mobilizacji.

Muto 2016

Retrospektywna analiza bezpieczeństwa i skuteczności stosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w 41 przypadkach pozyskiwania komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSC) u 37 pacjentów z zespołem POEMS. W mobilizacji PBSC w 14 przypadkach stosowano cyklofosfamid w dawce 4g/m² p.c. w skojarzeniu z G-CSF (5 µg/kg przez 5 dni), a w pozostałych G-CSF (5 µg/kg przez 5 dni) w monoterapii. Nie podano informacji o drodze podania cyklofosfamidu.

Milam 2019

Opis przypadku dotyczący 49-letniego pacjenta z Tanzanii ze zdiagnozowanym zespołem POEMS, u którego zastosowano zmodyfikowaną chemioterapię CyBorD, a następnie przeprowadzono ASCT. Pacjent przeszedł 5 cykli chemioterapii, w ramach której stosowano dożylnie cyklofosfamid, oraz doustnie w dniach 1, 8 i 15 28-dniowego cyklu cyklofosfamid w dawce 300 mg/m² p.c., dekamatazon w dawce 40 mg oraz i bortezumib w dawce 1,5 mg.

Nozza 2017

Publikacja stanowi przegląd metod diagnostycznych oraz opcji terapeutycznych w zespole POEMS. Opcje terapeutyczne w POEMS są zapożyczone ze schematów leczenia innych dyskrazji komórek plazmatycznych i obejmują ASCT, środki alkilujące, takie jak melfalan lub cyklofosfamid, a także talidomid, lenalidomid oraz bortezumib. Leczenie indukcyjne cyklofosfamidem lub lenalidomidem, talidomidem lub bortezumibem w skojarzeniu z wysoką dawką deksametazonu modyfikuje hipercytokinemię, poprawia stan kliniczny i kontrolę ciężkości choroby przez co więcej pacjentów kwalifikuje się do ASCT. W ramach pozyskiwania PBSC stosuje się cyklofosfamid w wysokiej dawce w skojarzeniu z G-CSF lub G-CSF w monoterapii. U pacjentów niekwalifikujących się do ASCT leczenie z wyboru stanowią: terapia oparta na leku alkilującym z melfalanem lub cyklofosfamidem w skojarzeniu z kortykosteroidami. Powyższe terapie są związane z odpowiedzią kliniczną i neurologiczną u około 40-50% pacjentów, a współczynnik OS wynosi 78% dla okresu 2 lat.

Dispenzieri 2017

Publikacja Dispenzieri 2017 stanowiła aktualizację wytycznych na rok 2017 dotyczących diagnozy, stratyfikacji ryzyka oraz postępowania w zespole POEMS. W publikacji zawarto informację, że nie opublikowano randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z zespołem

POEMS, w związku z czym zalecenia w dużej mierze oparte są na opisach przypadków czy praktyki klinicznej. Schematy leczenia są zapożyczone ze schematów leczenia innych zaburzeń komórek plazmatycznych, w szczególności szpiczaka i pierwotnej układowej amyloidozy łańcucha lekkiego. W publikacji odwołano się do wyników badania przedstawionych w publikacji He 2017, dotyczących 20 nowo zdiagnozowanych pacjentów z zespołem POEMS, u których zastosowano 3-6 cykli terapii indukcyjnej opartej na bortezomibie. Pacjenci stosowali bortezomib w dawce 1 mg/m² p.c. dożylnie w dniach 1, 4, 8 i 11, cyklofosfamid w dawce 200 mg dożylnie w dniach 1-4 oraz deksametazon w dawce 20 mg dożylnie w dniach 1-4 i 8-11.

2.1.2.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami

Depre 2018

Publikacja Depre 2018 odnosiła się do długoterminowej obserwacji praktyki klinicznej efektywności i tolerancji leków stosowanych w leczeniu immunologicznej małopłytkowości. Zebrane i analizowane dane dotyczyły 400 pacjentów, w tym 2 dzieci, u których zdiagnozowano idiopatyczną małopłytkowość w latach 1964-2015. Średnia wieku pacjentów wynosiła 50,5 lat. Pacjenci stosujący cyklofosfamid, cyklosporynę lub mykofenolan mofetylu byli oporni na wcześniejsze leczenie i większości przypadków terapia skojarzona - steroid z lekiem immunosupresyjnym była wymagana w celu zmniejszenia dawki steroidu. Wśród analizowanych pacjentów 6 stosowało cyklofosfamid doustnie w dawce 1-2 mg/kg lub dożylnie w dawce 0,3-1 g/m² p.c. co 2-4 tygodnie. Średni czas leczenia pacjentów cyklofosfamidem wynosił 13,3 miesiąca. 5 z 6 pacjentów stosowało jednocześnie prednizolon.

Rashidi 2016

Publikacja Rashidi 2016 stanowiła opis przypadku oraz przegląd literatury na temat skojarzonej terapii w nawracającej lub odpornej na leczenie przewlekłej immunologicznej małopłytkowości. Opis przypadku dotyczył 54-letniego mężczyzny leczonego uprzednio prednizonem oraz dożylną immunoglobuliną (IVIg). Następnie zastosowane leczenie składało się z kortykosteroidów, IVIg, splenektomii, rytuksymabu, doustnego cyklofosfamidu, winkrystyny i romiplostymu. W publikacji zawarto także podsumowanie wcześniejszych badań, w których stosowano skojarzoną terapię w ramach II lub kolejnej linii leczenia immunologicznej małopłytkowości. W podsumowaniu odwołano się do badania McMillan 2001, w której cyklofosfamid był stosowany w terapiach skojarzonych: CEP – cyklofosfamid + etopizod + prednizon, CMOPP – cyklofosfamid + winkrystyna + prokarbazyna + prednizon oraz CVP – cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon po uprzednim stosowaniu przynajmniej trzech terapii (w tym glikokortykosteroidów oraz splenektomii).

Cuker 2016

Publikacja przeglądowa Cuker 2016 stanowiła podsumowanie sposobów postępowania w pierwotnej immunologicznej małopłytkowości u pacjentów dorosłych i pediatrycznych, którzy nie odpowiadają na leczenie lub nie jest u nich możliwa splenektomia. Jako pierwszy sposób postępowania wymieniono rytuksymab, agoniści receptora trombopoetyny oraz kortykosteroidy w niskiej dawce. Po wyczerpaniu ww. opcji leczenia należy wziąć pod uwagę leki immunosupresyjne (w tym cyklofosfamid) związane z niższym odsetkiem odpowiedzi i wyższą toksycznością lub udział w badaniu klinicznym. W publikacji podano następujące dawkowanie cyklofosfamidu: dożylnie od 1 do 3 dawek równych 0,3-1,0 g/m² p.c. raz na 2 do 4 tygodni; doustnie 50-200 mg raz na dzień, a po uzyskaniu odpowiedzi dawkę można zmniejszyć do 50 mg.

2.1.2.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

Barcellini 2018

Publikacja stanowi niesystematyczny przegląd nowych terapii stosowanych w autoimmunologicznej anemii hemolitycznej.

W publikacji wskazano, iż terapia autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) opiera się przede wszystkim na opiniach ekspertów. Kilka „klasycznych” leków cytotoksycznych (azatiopryna, cyklofosfamid) jest nadal szeroko stosowanych w praktyce klinicznej, głównie jako steroid-sparing (leki umożliwiające redukcję dawki steroidów), jednak z niską skutecznością.

W publikacji przytoczono wyniki serii przypadków obejmującej 19 pacjentów z autoimmunologiczną anemią hemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA) wtórną do przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), u których zastosowano schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon.

Go 2017

Publikacja Go 2017 zawiera opisy pojedynczych przypadków pacjentów z różnymi typami anemii hemolitycznej odpornej na leczenie, w tym opis 62-letniego pacjenta z WAIHA związaną z CLL, u którego zastosowano schemat: fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab.

W publikacji zaprezentowano również wyniki uzyskane w seriach przypadków dotyczących autoimmunologicznej anemii hemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego oraz choroby zimnych aglutynin, w których pacjenci otrzymywali m.in. cyklofosfamid.

Sekiguchi 2016

Opis przypadku 84-letniej pacjentki z autoimmunologiczną anemią hemolityczną z negatywnym odczynem Coombs'a w przebiegu przewlekłej choroby limfoproliferacyjnej z komórek NK, u której po niepowodzeniu kolejnych terapii: prednizolonem, metylprednizolonem, cyklosporyną A zastosowano cyklofosfamid w dawce 50 mg dziennie, a następnie po 3 miesiącach terapii (ze względu na wystąpienie pancytopenii) dawkowanie ograniczono do 1-3 podań w tygodniu.

2.1.3. Wyniki analizy skuteczności

2.1.3.1. Zespół hemofagocytowy

Uppuluri 2018

Spośród trzech pacjentów z HLH poddanych haploidentycznemu przeszczepowi komórek macierzystych, a następnie potransplantacyjnej terapii cyklofosfamidem, w celu usunięcia alloreaktywnych limfocytów T pochodzących z przeszczepu, przeszczepienie zakończyło się sukcesem u dwóch pacjentów (w wieku 3 i 6 lat). U pacjentów tych doszło do zagnieżdżenia się neutrofilii i płytek krwi i pozostawali oni przy życiu w okresie objętym obserwacją (brak danych o okresie obserwacji dla pacjentów z HLH, mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 23,2 miesiąca). Mimo zastosowania cyklofosfamidu u pacjentów wystąpiła ostra GvHD stopnia II, z zajęciem skóry lub skóry i przewodu pokarmowego. Jednakże pacjenci ci odpowiedzieli na leczenie steroidami i nie wymagali podania leków II linii. U jednego pacjenta (wiek 5 miesięcy), u którego źródłem komórek przeszczepu allogenicznego był szpik kostny, transplantacja zakończyła się niepowodzeniem i pacjent zmarł.

Ayala 2016

69-letni pacjent z HLH po przeszczepieniu szpiku kostnego od haploidentycznego dawcy oraz zastosowaniu cyklofosfamidu przed transplantacją - w ramach RIC oraz po transplantacji - w ramach leczenia prewencyjnego GvHD, po zastosowanej terapii nie wykazywał żadnych objawów klinicznych HLH (za wyjątkiem poziomu ferrytyny w surowicy – 5002 ng/ml). W 68 dniu po przeszczepie u pacjenta rozwinęła się GvHD II stopnia, zajmując skórę i przewód pokarmowy. Chory odpowiedział na leczenie GvHD przy zastosowaniu 1 mg/kg prednizonu oraz takrolimusu. 180 dni po przeszczepie u pacjenta nie występowały objawy HLH, ale wystąpił kaszel i następnie zdiagnozowano zapalenie płuc. 416 dni po przeszczepie pacjent nie wykazywał żadnych symptomów choroby. Wg autorów publikacji opis przypadku może świadczyć o skuteczności allogenicznego HCT od haploidentycznego dawcy, zastosowanego RIC oraz terapii prewencyjnej przeciw GvHD, w których skład wchodzi cyklofosfamid, w leczeniu HLH u dorosłych pacjentów. Skuteczność tego postępowania powinna jednak zostać potwierdzona w większej grupie pacjentów.

Kohli 2018

W publikacji Kohli 2018 opisywane przypadki pacjentów z HLH świadczą wg autorów badania o skuteczności haplo-HSCT i podawanego po transplantacji cyklofosfamidu w celu prewencji GVHD. Wg publikacji Haplo-HSCT wraz z RIC i cyklofosfamidem podawanym po transplantacji powinny stanowić opcję terapeutyczną dla pediatrycznych pacjentów z HLH, którym brakuje zgodnego dawcy rodzinnego (MSD, ang. matched sibling donor). Opisany w publikacji pacjent w wieku niemowlęcym nie przeszedł ostrej postaci GvHD, ale rozwinęła się u niego przewlekła GvHD objawiająca się suchością skóry. 912 dni po przeszczepie pacjent żył i nie wykazywał objawów choroby. U 12-letniego pacjenta nie rozwinęła się ani ostra, ani przewlekła GvHD. 239 dni po przeszczepie krwiotwórcze komórki macierzyste pacjenta odpowiadały w pełni komórkom macierzystym dawcy.

2.1.3.2. Zespół POEMS

Li 2017

U wszystkich 138 pacjentów z nowozdiagnozowanym zespołem POEMS, którzy zostali retrospektywnie poddani analizie, źródłem komórek do ASCT były komórki macierzyste krwi obwodowej. Mediana liczby komórek CD34+ otrzymanych w wyniku mobilizacji wyniosła $2,58 \times 10^6/\text{kg}$ ($0,77\text{--}10,90 \times 10^6/\text{kg}$) i była wyższa u chorych, którzy stosowali cyklofosfamid w skojarzeniu z G-CSF (92% chorych) niż u chorych, u których zastosowano tylko G-CSF (8% chorych): mediana $2,68$ vs $1,55 \times 10^6/\text{kg}$, $p < 0,001$. Indukcję cyklofosfamidem przed przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych zastosowano u 32 pacjentów. Między grupą poddaną indukcji a grupą, u której nie została ona zastosowana, nie zaobserwowano istotnych różnic w odpowiedzi potransplantacyjnej ani w zakresie 3-letniego przeżycia wolnego od progresji – PFS (92% vs 86%, $p = 0,446$). Zdaniem autorów publikacji stosowanie ASCT u nowozdiagnozowanych pacjentów niesie ze sobą korzyści terapeutyczne, natomiast potwierdzenia wymagają korzyści ze stosowania pretransplantacyjnej indukcji u pacjentów z nadmiernym ryzykiem komplikacji okołotransplantacyjnych.

Muto 2016

Między grupami pacjentów poddanych mobilizacji PBSC przy zastosowaniu cyklofosfamidu w skojarzeniu z G-CSF (14 przypadków mobilizacji) lub G-CSF w monoterapii (27 przypadków mobilizacji) mediana liczby komórek CD34+/kg nie różniła się statystycznie ($4,45 \times 10^6/\text{kg}$ vs $3,0 \times 10^6/\text{kg}$, $p = 0,08$). Również mediana odsetka pacjentów, od których pozyskano przynajmniej $2 \times 10^6/\text{kg}$ komórek CD34+ w pojedynczej mobilizacji (określonych w publikacji jako „good mobilizers”) była porównywalna między grupami (85,5% vs 25,9%, $p=0,0006$).

Milam 2019

U 49-letniego pacjenta ze zdiagnozowanym zespołem POEMS zastosowanie schematu CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) wiązało się z szybką poprawą kliniczną – możliwością zaniechania paracentezy i poruszaniem się bez znaczącej sztywności lub bólu. W późniejszym okresie pacjent został poddany przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych. Zdaniem autorów publikacji zastosowanie schematu CyBorD u pacjentów z zespołem POEMS jest skuteczne i bezpieczne oraz może być rozważone jako terapia początkowa.

Nozza 2017

Według publikacji przeglądowej Nozza 2017 terapie stosowane u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT oparte na leku alkilującym z melfalanem lub cyklofosfamidem w skojarzeniu z kortykosteroidami związane są z odpowiedzią kliniczną i neurologiczną u około 40-50% pacjentów, a współczynnik OS wynosi 78% dla okresu 2 lat (Dispenzieri 2003).

Dispenzieri 2017

W publikacji Dispenzieri 2017 podano informację, że stosowanie cyklofosfamidu w skojarzeniu z deksametazolem związane jest ze znaczącą poprawą u 50% pacjentów. W publikacji He 2017, do której odwołano się w Dispenzieri 2017 odsetek odpowiedzi hematologicznej, opartej na kryteriach reakcji łańcuchowej amyloidozy (Gertz 2005), wynosił 76%, a w przypadku 7 pacjentów osiągnięto pełną odpowiedź hematologiczną. U 88% chorych odnotowano odpowiedź w zakresie normalizacji VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). U 95% pacjentów odnotowano zmniejszenie wyniku ONLS (ogólna skala ograniczenia neuropatii) o 1 lub więcej. Nie zaobserwowano pogorszenia stanu neurologicznego.

2.1.3.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami

Dapre 2018

W publikacji Dapre 2018 u 4 z 6 pacjentów (66,6%) z idiopatyczną małopłytkowością stosujących cyklofosfamid uzyskano odpowiedź na leczenie, tzn. utrzymująca się liczba płytek wynosiła powyżej $30 \times 10^9/\text{l}$ przy co najmniej podwojeniu wartości wyjściowej i braku krwawienia podczas obserwacji.

Rashidi 2016

Zgodnie z opisem przypadku zawartym w publikacji Rashidi 2016 stosowanie leczenia skojarzonego składającego się z kortykosteroidów, dożyłnej immunoglobuliny, splenektomii, rytuksymabu, doustnego cyklofosfamidu, winkrystyny i romiplostymu nie przyniosło znaczącej lub trwałej

odpowiedzi. W podsumowaniu dotyczącym wcześniejszych badań, w którym odwołano się do wyników badania McMillan 2001 wskazano, że stosowanie cyklofosfamidu w ramach terapii skojarzonej III lub kolejnej linii (w tym po uprzednim stosowaniu glikokortykosteroidów) spowodowało całkowitą odpowiedź na leczenie u 58% pacjentów (w tym 42% pacjentów pozostało na terapii podtrzymującej).

Cuker 2016

Podany w publikacji odsetek odpowiedzi na leczenie cyklofosfamidem w opornej na leczenie immunologicznej małopłytkowości wynosił 24-85%, a czas do uzyskania odpowiedzi 1-16 tygodni. W publikacji wskazano ponadto, że dowody dotyczące stosowania cyklofosfamidu w immunologicznej małopłytkowości ograniczone są do 2 wczesnych badań, w których wykazano całkowitą lub doskonałą odpowiedź u 50% pacjentów i częściowe odpowiedzi dodatkowo u 20% pacjentów. Według autorów publikacji wskaźniki odpowiedzi wydają się korzystne na tle innych opcji terapeutycznych. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że cyklofosfamid w analizowanym wskazaniu jest rzadko stosowany ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności oraz możliwość wystąpienia poważnych długoterminowych działań niepożądanych.

2.1.3.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami

Barcellini 2018

W publikacji wskazano, iż odsetek odpowiedzi na terapię lekami cytotoksycznymi (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) zarówno w przypadku autoimmunologicznej anemii hemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA), jak i w przypadku choroby zimnych aglutynin (CAD) wynosi 40-60%. Zaletami tego typu terapii jest możliwość prowadzenia terapii doustnej, dobra tolerancja oraz możliwość stosowania u osób starszych. Do wad leków cytotoksycznych zaliczono m.in.: niską skuteczność.

Ponadto wskazano, iż w przypadku WAIHA w przebiegu CLL raportowano znaczącą skuteczność schematu terapeutycznego: rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon (RCD). W publikacji przytoczono wyniki serii przypadków obejmującej 19 pacjentów (12 pacjentów z pierwotną autoimmunologiczną anemią hemolityczną i 6 pacjentów wcześniej nieleczonych) leczonych RCD, spośród których u 97% uzyskało odpowiedź ogółem (OR) (całkowitą odpowiedź wystąpiła u 8 pacjentów, natomiast odpowiedź częściowa u 10). Niemniej, biorąc pod uwagę wysoki stopień odpowiedzi indukowanej podczas pierwszej linii leczenia steroidami i rytuksymabem stosowanym w drugiej linii w terapii WAIHA, zastosowanie RCD przed trzecią linią wymaga dalszych badań.

Go 2017

Autoimmunologiczna anemia hemolityczna z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA)

W publikacji przedstawiono opis przypadku 62-letniego mężczyzny z autoimmunologiczną anemią hemolityczną z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA) związaną z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Pacjent uzyskał odpowiedź częściową (*ang. partial response*; PR) stosując schemat zawierający: fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab (terapia była zastosowana rok przed publikacją).

W publikacji przedstawiono również farmakologiczne opcje leczenia nawrotowej lub opornej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, w tym terapię cyklofosfamidem na podstawie serii przypadków. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2 Wyniki uzyskane przez pacjentów stosujących cyklofosfamid w opisach serii przypadków

Lek	Dawka inicjująca	OR, %	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres)	Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres)	Odsetek nawrotów (w 1 – 2 roku), %	Komentarz
Cyklofosfamid (niska dawka)	1 – 2 mg/kg/ dzień doustnie	50 – 70	bd	11 mies. (4 – 36)	50	N = 7 – 40

Lek	Dawka inicjująca	OR, %	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres)	Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres)	Odsetek nawrotów (w 1 – 2 roku), %	Komentarz
Cyklofosfamid (wysoka dawka)	50 mg/kg iv wraz z mesną i ratunkowo czynnikiem stymulującym wzrost granulocytów; lub 1000 mg iv co 4 tyg. x 4	100	3 tyg.; 82% w 4 miesiącu	15 mies. (4 – 29)	0	Dla dawki 50 mg/kg 40% hospitalizacji było spowodowanych komplikacjami N = 9 – 17

bd – brak danych, iv – dożylnie, OR – odpowiedź ogółem (overall response)

Autorzy publikacji wskazali, iż w przypadku dodatkowej konieczności leczenia CLL preferowane są schematy: rytuksymab/ cyklofosfamid/ deksametazon, bendamustyna/rytuksymab lub nowe inhibitory sygnałów, ze względu na bezpieczeństwo tych schematów. Wg autorów publikacji dowiedziono, że oba ww. schematy są skuteczne w leczeniu odpornej na sterydoterapię autoimmunologiczną anemii hemolityczną. W większości przypadków (>80%) uzyskano trwałą kontrolę hemolizy i CLL.

Autoimmunologiczna anemia hemolityczna z przeciwciałami typu zimnego – Choroba zimnych aglutynin (CAD)

Autorzy publikacji odnieśli się do terapii nawrotowej lub odpornej na leczenie choroby CAD, wskazując, iż dane dotyczące skuteczności alternatywnych terapii układowych są ograniczone. Terapie raportowane jako skuteczne w opisach pojedynczych przypadków obejmują m.in. schematy: rytuksymab/ cyklofosfamid i rytuksymab/ fludarabina/ cyklofosfamid.

Tabela 3 Wyniki uzyskane przez pacjentów stosujących cyklofosfamid w opisach serii przypadków

Lek	Dawka inicjująca	OR, %	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres)	Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres)	Odsetek nawrotów (w 1 – 2 roku), %	Komentarz
Chlorambucil Cyklofosfamid	4 – 20 mg 1 x dziennie doustnie 50 – 150 mg 1 x dziennie doustnie	16 – 46	bd	11 mies.	bd	Włączano pacjentów nowo zdiagnozowanych i wcześniej leczonych N = 19 – 37

bd – brak danych, OR – odpowiedź ogółem (overall response)

We wnioskach autorzy publikacji wskazali, iż nie ma jasnego konsensusu w zakresie kolejności stosowania oraz czasu trwania terapii poszczególnymi lekami w autoimmunologicznej anemii hemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego i chorobie zimnych aglutynin. Niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, które potwierdzą skuteczność leków w populacji pacjentów z nawrotami.

Sekiguchi 2016

W opisie przypadku przedstawiono dane dotyczące skuteczności doustnego cyklofosfamid u 84-letniej pacjentki z autoimmunologiczną anemią hemolityczną z negatywnym odczynem Coombs'a w przebiegu przewlekłej choroby limfoproliferacyjnej z komórek NK (CLPD-NK). Anemia hemolityczna była początkowo leczona prednizolonem w dawce 0,5 mg/kg przez 1 miesiąc. Terapia nie była jednak skuteczna (brak poprawy wyników, z czasową odpowiedzią na wysoką dawkę leku podaną jako druga linia leczenia). Następnie pacjentka otrzymała metylprednizolon w dożylnych pulsach w dawce 1000 mg/dzień przez 3 dni. W przypadku redukcji dawki dochodziło do progresji choroby. Po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem cyklosporyny A u pacjentki rozpoczęto terapię doustnym cyklofosfamidem w dawce 50 mg dziennie, dzięki czemu uzyskano poprawę morfologii i ustała konieczność przeprowadzania transfuzji krwi. Po wyleczeniu anemii poziom limfocytów we krwi obwodowej pacjentki uległ obniżeniu do 30% (redukcja m.in. komórek NK). Po 3 miesiącach terapii cyklofosfamidem u pacjentki rozwinęła się pancytopenia. Po przerwaniu leczenia cyklofosfamidem u pacjentki nie doszło do nawrotu anemii przez 8 miesięcy. Podczas tego okresu liczba leukocytów i limfocytów uległa obniżeniu, jednak poziom hemoglobiny nie uległ zmniejszeniu. Anemia podlegała kontroli na zredukowanej dawce cyklofosfamid (50 mg/ dzień) podawanym od 1 do 3 razy w tygodniu.

2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

2.1.4.1. Zespół hemofagocytowy

Uppuluri 2018

W badaniu retrospektywnym Uppuluri 2018 u wszystkich trzech pacjentów pediatrycznych z HLH po przeszczepie allogenicznym rozwinął się zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. cytokine release syndrome) – u 2 pacjentów CRS stopnia III i u jednego pacjenta CRS stopnia V. U tego ostatniego pacjenta doszło do rozlanego krwawienia pęcherzykowego, pacjent zmarł.

Ayala 2016

W opisie przypadku Ayala 2016 nie odnieszono się do bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamid.

Kohli 2018

W opisie przypadków Kohli 2018 nie poddawano ocenie bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamid.

2.1.4.2. Zespół POEMS

Li 2017

Według retrospektywnej analizy obejmującej 138 pacjentów z nowozdiagnozowanym zespołem POEMS, zastosowanie w mobilizacji PBMC (komórki jednojądrzaste krwi obwodowe) cyklofosfamid w skojarzeniu z G-CSF nie wpływało na częstość występowania powikłań względem pacjentów, u których G-CSF zastosowano w monoterapii. U pacjentów, którzy otrzymali leczenie indukcyjne przed ASCT zaobserwowano statystycznie istotnie niższą częstość powikłań niż u pacjentów, u których nie zastosowano indukcji.

Muto 2016

W analizie dotyczącej 37 pacjentów z zespołem POEMS odnotowano następujące różnice w zakresie częstości powikłań związanych z mobilizacją komórek PBSC, między grupą, w której do mobilizacji zastosowano cyklofosfamid w skojarzeniu z G-CSF, a grupą stosującą sam G-CSF: statystycznie istotnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (85,8% vs 25,9%, $p = 0,0006$), wzrostu poziomu kreatyniny (35,7% vs 0%, $p = 0,005$), gorączki neutropenicznej (21,4% vs 0%, $p = 0,03$). AE \geq trzeciego stopnia odnotowano jedynie w grupie stosującej cyklofosfamid (35,7 vs 0%, $p = 0,005$).

Milam 2019

Opis przypadku pacjenta zespołem POEMS, u którego zastosowano schemat CyBorD, nie zawiera szczegółowych informacji odnośnie bezpieczeństwa cyklofosfamid, a jedynie konkluzję autorów, że powyższy schemat jest bezpieczny u pacjentów z zespołem POEMS.

Nozza 2017

W pracy przeglądowej dotyczącej zespołu POEMS zwrócono uwagę na zagrożenia związane z ekspozycją na środki alkilujące, do których należy cyklofosfamid, tj. możliwością wystąpienia wtórnej neoplazji hematologicznej (białaczki, mielodysplazji).

Dispenzieri 2017

W pracy przeglądowej Dispenzieri 2017 nie odnieszono się do bezpieczeństwa cyklofosfamid.

2.1.4.3. Małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami

Dapre 2018

W retrospektywnym badaniu Dapre 2018 nie odnieszono się do bezpieczeństwa cyklofosfamid.

Rashidi 2016

W pracy przeglądowej przywołano wyniki badania McMillan 2001, w którym pośród 12 pacjentów z oporną ITP (co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym kortykosteroidy), u których stosowano cyklofosfamid w ramach terapii skojarzonej (CVP, CMOPP, CEP), zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia (w tym infekcje oraz udary) odnotowano u 25% pacjentów.

Cuker 2016

W przeglądowej publikacji Cuker 2016 wskazano, że stosowanie cyklofosfamidu wiąże się z występowaniem: neutropenii, nudności/wymiotów, bezpłodności, wtórnych nowotworów złośliwych. Ponadto pacjenci otrzymujący cyklofosfamid powinni przyjmować co najmniej 2 litry płynów na dobę, w celu zapobiegnięcia krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego oraz powinni mieć monitorowaną morfologię raz w tygodniu.

2.1.4.4. Anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami**Barcellini 2018**

W publikacji nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu w populacji pacjentów z autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną. Niemniej wskazano wady stosowania terapii cytotoksycznej, tj.: działanie immunosupresyjne, konieczność stosowania profilaktyki zakażeń, ryzyko rozwoju neutropenii/ wtórnych nowotworów.

Go 2017

W publikacji nie odniesiono się szczegółowo do bezpieczeństwa terapii cyklofosfamidem. Jedynie w opisie serii przypadków, w którym pacjenci stosowali cyklofosfamid w dawce 50 mg/kg wskazano, iż 40% hospitalizacji było spowodowane komplikacjami.

Sekiguchi 2016

U 84-letniej pacjentki z autoimmunologiczną anemią hemolityczną z negatywnym odczynem Coombs'a w przebiegu przewlekłej choroby limfoproliferacyjnej z komórek NK, po 3 miesiącach terapii cyklofosfamidem rozwinęła się pancytopenia.

2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu odnośnie możliwości stosowania cyklofosfamidu w ocenianych jednostkach chorobowych i jakości dowodów naukowych. Odnalezione badania wskazują, że cyklofosfamid jest stosowany w leczeniu zespołu hemofagocytowego (HLH), zespołu POEMS, małopłytkowości odpornej na leczenie kortykosteroidami i anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami. Jednakże liczba dowodów naukowych uzasadniających jego zastosowanie jest ograniczona i są to dowody naukowe niskiej jakości (retrospektywne opisy serii przypadków i opisy przypadków). Podobnie jak w poprzedniej ocenie, podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań RCT, ponadto w części odnalezionych publikacji nie odnoszono się do bezpieczeństwa cyklofosfamidu. W zależności od jednostki chorobowej i miejsca ścieżki terapeutycznej, w którym zastosowano cyklofosfamid, cechuje się on różną skutecznością. Stosowanie cyklofosfamidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnej neoplazji hematologicznej (białaczki, mielodysplazji), neutropenii, a także koniecznością stosowania profilaktyki zakażeń.

W przypadku zespołu hemofagocytowego odnalezione dowody dotyczyły stosowania cyklofosfamidu po transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych od dawców haploidentycznych (haplo-HSCT) w celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). W większości opisanych przypadków zastosowanie cyklofosfamidu nie zapobiegało całkowicie wystąpieniu GvHD, ale ograniczało go do skóry i przewodu pokarmowego, a pacjenci odpowiadali na leczenie kortykosteroidami. Odnalezione dowody przedstawiają dodatkowe informacje odnośnie możliwości zastosowania cyklofosfamidu w leczeniu HLH względem poprzedniego opracowania OT.434.24.2016, w którym przedstawione dowody dotyczyły stosowania cyklofosfamidu w ramach chemioterapii skojarzonej u pacjentów, u których HLH towarzyszyło chorobie podstawowej, jaką był z toczeń rumieniowy lub chłoniak niezłośliwy.

W przypadku zespołu POEMS cyklofosfamid jest stosowany w ramach przygotowania do procedury autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) – w mobilizacji PBSC oraz w indukcji przed ASCT. Schematy terapeutyczne zawierające cyklofosfamid w skojarzeniu z kortykosteroidami są również stosowane w ramach leczenia objawów zespołu POEMS, w tym u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Wyniki odnalezionych badań pierwotnych wskazują na korzystny wpływ cyklofosfamidu na mobilizację PBSC (choć zaobserwowane różnice nie zawsze osiągają istotność statystyczną), natomiast korzyści ze stosowania cyklofosfamidu w pretransplantacyjnej indukcji wymagają potwierdzenia. Ponadto odnaleziony opis przypadku wskazuje, że stosowanie cyklofosfamidu w ramach schematu CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) pozwala uzyskać u pacjenta poprawę kliniczną.

W przypadku małopłytkowości odpornej na leczenie kortykosteroidami, cyklofosfamid stosowany jest w różnych schematach terapeutycznych, a odsetek uzyskanych odpowiedzi różni się w zależności od badania, w większości przypadków wynosząc jednak ponad 50%.

W przypadku anemii hemolitycznej odpornej na leczenie kortykosteroidami odnalezione dowody naukowe wskazują na różnice w odpowiedzi na leczenie cyklofosfamidem w zależności od typu anemii i zastosowanej dawki. Opisy przypadków dotyczących leczenia autoimmunologicznej anemii hemolitycznej z przeciwciałami typu ciepłego (WAIHA) wskazują, że stosowanie doustnie cyklofosfamidu w niskiej dawce pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 50-70% pacjentów. Leczenie doustnym cyklofosfamidem autoimmunologicznej anemii hemolitycznej z przeciwciałami typu zimnego (CAD) pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 16 do 46% pacjentów, w zależności od badania.

3. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ayala 2018 Ayala E. et al. Haploidentical transplantation as a promising therapy for relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis in an older adult patient. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018; 11(2):96-98
- Barcellini 2018 Barcellini W., Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia - progress in emerging treatment options, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2018 vol. 6, no. 4, 273–282
- Cuker 2016 Cuker A., Neuert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128(12):1547-1554
- Depre 2018 Depre F. et al. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS ONE* 2018; 13(6)
- Dispenzieri 2017 Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2017; 92(8):814-829
- Go 2017 Go R. S. et al. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017; 129(22):2971-2979
- Kohli 2018 Kohli S. et al. Successful Haploidentical Stem Cell Transplant with Posttransplant Cyclophosphamide for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2018 (158-160)
- Li 2017 Li J. et al. Impact of pretransplant induction therapy on autologous stem cell transplantation for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Leukemia* 2017; 31(6):1375-1381
- Milam 2019 Milam EC et al. A patient with POEMS syndrome responding to modified CyBorD chemotherapy as a bridge to autologous stem cell transplantation. *JAAD Case Rep* 2019; 5(3):228-230
- Muto 2016 Muto T. et al. Safety and Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Monotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Collection in POEMS Syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(2):361-363
- Nozza 2017 Nozza A. POEMS syndrome: An update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2017; 9(1)
- Rashidi 2016 Rashidi A., Blindert M. Combination therapy in relapsed or refractory chronic immune thrombocytopenia: a case report and literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2016; 41(5):453-458
- Sekiguchi 2016 A long-term favorable response and effective control of neutropenia obtained by low-dose pomalidomide treatment in a patient with relapsed refractory multiple myeloma: A case report. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2016; 9(11):22561-22569
- Uppuluri 2019 Uppuluri R. et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Primary Immune Deficiency Disorders in Children: Challenges and Outcome from a Tertiary Care Center in South India. *Journal of Clinical Immunology* 2019

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- EMN 2018 Gavriatopoulou M, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018 Sep;32(9):1883-1898 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30038381>

- HS 2015 Lehmborg et al. Consensus Recommendations For The Diagnosis And Management Of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Malignancies. *Haematologica* August 2015 100: 997-1004; <http://www.haematologica.org/content/100/8/997.full.pdf+html>
- JWG 2018 Matzdorff A, et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(suppl 5):1–30. <https://www.karger.com/Article/FullText/492187>
- PGSz 2017 Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica* 2017, 48(2):55-103
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001581417300622?token=BDDD0F4875736FB2697723926753499B415F9A782ECA56E69FF43B9DD2601EA77FCBAB53DB049B2D1642DC53895B4E03>
- PH 2015 HA Jędrzejak W., Robak T., *Praktyka hematologiczna*, rozdz. 28. Zasady postępowania w niedokrwistościach; wyd. Termedia, Poznań 2015. ISBN: 978-83-7988-010-2
- PH 2015 HLH Jędrzejak W., Robak T., *Praktyka hematologiczna*, rozdz. 61. Zespół hemofagocytowy; wyd. Termedia, Poznań 2015. ISBN: 978-83-7988-010-2
- PH 2015 ITP Jędrzejak W., Robak T., *Praktyka hematologiczna*, rozdz. 49. Zalecenia postępowania w małopłytkowościach wrodzonych i nabytych (D69); wyd. Termedia, Poznań 2015. ISBN: 978-83-7988-010-2
- PH 2015 POEMS Jędrzejak W., Robak T., *Praktyka hematologiczna*, rozdz. 27. Zasady postępowania w szpiczaku plazmocytoowym i innych dyskrazjach plazmocytoowych; wyd. Termedia, Poznań 2015. ISBN: 978-83-7988-010-2

Pozostałe publikacje

ChPL Endoxan Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan.

4. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną (cyclophosphamidum) refundowane w ocenianych wskazaniach²

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid								
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	ryczałt	3,20

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

4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search Cyclophosphamid[Title/Abstract]	140
#2	Search "Cyclophosphamide"[MeSH Terms]	52059
#3	Search Cytophospha*[Title/Abstract]	3
#4	Search Cyclophospha*	68007
#5	Search (((((Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR Cytoxan[Title/Abstract])	1187
#6	Search (((((NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract])	116
#7	Search ((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract]) OR "Cyclophosphamide"[Mesh]) OR Cytophospha*[Title/Abstract]) OR Cyclophospha*[Title/Abstract]) OR (((((Endoxan[Title/Abstract]) OR Neosar[Title/Abstract]) OR Procytox[Title/Abstract]) OR Sendoxan[Title/Abstract]) OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract]) OR NSC 26271[Title/Abstract]) OR NSC26271[Title/Abstract]) OR B-518[Title/Abstract]) OR B 518[Title/Abstract]) OR B518[Title/Abstract]))	71791
#8	Search "Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[MeSH Terms]	2318
#9	Search Hemophagocy*[Title/Abstract]	4535
#10	Search Lymphohistiocy*[Title/Abstract]	3540
#11	Search ((Lymphohistiocy*[Title/Abstract]) AND Hemophagocy*[Title/Abstract])	2322
#12	Search (("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh]) OR ((Lymphohistiocy*[Title/Abstract]) AND Hemophagocy*[Title/Abstract]))	3420
#13	Search "POEMS Syndrome"[MeSH Terms]	875
#14	Search Syndrom*[Title/Abstract]	934901

² Refundowane we wskazaniach pozarejestryjnych: zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami w ramach: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.19

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search (((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract]) OR Crow Fukase[Title/Abstract]))	1764
#16	Search ((((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract]) OR Crow Fukase[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract]))	1104
#17	Search Polyneuropa*[Title/Abstract]	13680
#18	Search Organomeg*[Title/Abstract]	1369
#19	Search ((Organomeg*[Title/Abstract] AND Polyneuropa*[Title/Abstract])	522
#20	Search (((("POEMS Syndrome"[Mesh] OR ((((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract] OR Crow Fukase[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR ((Organomeg*[Title/Abstract] AND Polyneuropa*[Title/Abstract]))	1240
#21	Search "Thrombocytopenia"[MeSH Terms]	45732
#22	Search Thrombocyte*[Title/Abstract]	56248
#23	Search Thrombopo*[Title/Abstract]	3816
#24	Search "Anemia, Hemolytic"[MeSH Terms]	71352
#25	Search Anemi*[Title/Abstract]	116436
#26	Search Hemolyt*[Title/Abstract]	43206
#27	Search ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract])	15942
#28	Search ((((((("Thrombocytopenia"[Mesh] OR Thrombocyte*) OR Thrombopo*[Title/Abstract] OR "Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract]))	140435
#29	Search "Steroids"[MeSH Terms]	828412
#30	Search steroid*[Title/Abstract]	225714
#31	Search (("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract])	948071
#32	Search ((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])	126800
#33	Search (((((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])) AND ("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract]))	10372
#34	Search (((((((("Thrombocytopenia"[Mesh] OR Thrombocyte*) OR Thrombopo*[Title/Abstract] OR "Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract])) AND (((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])) AND ("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract]))	922
#35	Search ((((((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((("POEMS Syndrome"[Mesh] OR ((((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract] OR Crow Fukase[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR ((Organomeg*[Title/Abstract] AND Polyneuropa*[Title/Abstract]))	54
#36	Search ((((((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((((((("Thrombocytopenia"[Mesh] OR Thrombocyte*) OR Thrombopo*[Title/Abstract] OR "Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract])) AND (((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])) AND ("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract]))	141
#37	Search ((((((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR	101

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR ((Lymphohistiocy*[Title/Abstract] AND Hemophagocy*[Title/Abstract]))))	
#38	Search (((((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR ((Lymphohistiocy*[Title/Abstract] AND Hemophagocy*[Title/Abstract])))) OR (((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((("POEMS Syndrome"[Mesh] OR (((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract] OR Crow Fukase[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR ((Organomeg*[Title/Abstract] AND Polyneuropa*[Title/Abstract])))) OR (((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((("Thrombocytopenia"[Mesh] OR Thrombocytope*) OR Thrombope*[Title/Abstract] OR "Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract])))) AND (((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])) AND (((("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract]))))	295
#39	Search (((((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND ("Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic"[Mesh] OR ((Lymphohistiocy*[Title/Abstract] AND Hemophagocy*[Title/Abstract])))) OR (((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((("POEMS Syndrome"[Mesh] OR (((((POEMS[Title/Abstract] OR Takatsuk*[Title/Abstract] OR Crow-Fukase[Title/Abstract] OR Crow Fukase[Title/Abstract])) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR ((Organomeg*[Title/Abstract] AND Polyneuropa*[Title/Abstract])))) OR (((((((Cyclophosphamid[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Mesh] OR Cytophospha*[Title/Abstract] OR Cyclophospha*[Title/Abstract] OR (((((Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytoxan[Title/Abstract])) OR (((((NSC-26271[Title/Abstract] OR NSC 26271[Title/Abstract] OR NSC26271[Title/Abstract] OR B-518[Title/Abstract] OR B 518[Title/Abstract] OR B518[Title/Abstract])) AND (((("Thrombocytopenia"[Mesh] OR Thrombocytope*) OR Thrombope*[Title/Abstract] OR "Anemia, Hemolytic"[Mesh] OR ((Hemolyt*[Title/Abstract] AND Anemi*[Title/Abstract])))) AND (((refractor*[Title/Abstract] OR treatment resistant[Title/Abstract])) AND (((("Steroids"[Mesh] OR steroid*[Title/Abstract])))) Filters: Publication date from 2016/01/01 to 2019/12/31	56

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	5012
#2	(Cyclophospha* or Endoxan or Neosar or Procytox or Cytoxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9631
#3	#1 or #2	9997
#4	MeSH descriptor: [Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic] explode all trees	7

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	(Hemophagocy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#6	(Lymphohistiocy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#7	#5 and #6	27
#8	#4 or #7	27
#9	MeSH descriptor: [POEMS Syndrome] explode all trees	3
#10	(Syndrom* or diseas*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	339081
#11	(Takatsuk* or POEMS or Crow-Fukase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127
#12	#10 and #11	49
#13	(Polyneuropa* and Organomeg*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#14	#9 or #12 or #13	49
#15	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1135
#16	macrothrombocyto*:ti,ab,kw or macrothrombocyte*:ti,ab,kw or thrombocytot*:ti,ab,kw or thrombope*:ti,ab,kw	8095
#17	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic] explode all trees	1063
#18	haemolyt*:ti,ab,kw and anemi*:ti,ab,kw	46
#19	#15 or #16 or #17 or #18	9162
#20	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	53501
#21	steroid*:ti,ab,kw	23698
#22	#20 or #21	70568
#23	refractor*:ti,ab,kw or resistan*:ti,ab,kw	63278
#24	#23 and #22 and #19	120
#25	#3 and #8	2
#26	#3 and #14	0
#27	#3 and #24	24
#28	#25 or #26 or #27	26

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.03.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp cyclophosphamide/	203113
#2	"root Cyclophospha* ".ab,kw,ti.	0
#3	"Cyclophospha* ".ab,kw,ti.	69980
#4	Endoxan.ab,kw,ti.	378
#5	Neosar.ab,kw,ti.	25
#6	Procytox.ab,kw,ti.	2
#7	Sendoxan.ab,kw,ti.	3
#8	Cytoxan.ab,kw,ti.	1166
#9	NSC-26271.ab,kw,ti.	78
#10	NSC26271.ab,kw,ti.	1
#11	B-518.ab,kw,ti.	19
#12	B518.ab,kw,ti.	11
#13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	210669
#14	exp hemophagocytic syndrome/	7057
#15	"Hemophagocy* ".ab,kw,ti.	6904

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	"Lymphohistocy* ".ab,kw,ti.	5734
#17	15 and 16	3836
#18	14 or 17	8155
#19	exp POEMS syndrome/	1156
#20	"diseas* ".ab,kw,ti.	4733885
#21	"syndrom* ".ab,kw,ti.	1232816
#22	20 or 21	5576470
#23	"Takatsuk* ".ab,kw,ti.	83
#24	POEMS.ab,kw,ti.	2153
#25	Crow-Fukase.ab,kw,ti.	184
#26	23 or 24 or 25	2312
#27	22 and 26	1705
#28	19 or 27	1952
#29	"Polyneuropa* ".ab,kw,ti.	20900
#30	"Organomeg* ".ab,kw,ti.	2504
#31	29 and 30	751
#32	28 or 31	1974
#33	exp thrombocytopenia/	158586
#34	"macrothrombocyto* ".ab,kw,ti.	754
#35	"macrothrombocyte* ".ab,kw,ti.	715
#36	platelet deficiency.ab,kw,ti.	82
#37	thrombocyte deficiency.ab,kw,ti.	3
#38	"thrombocyt* ".ab,kw,ti.	88643
#39	"thrombope* ".ab,kw,ti.	2277
#40	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	173163
#41	exp hemolytic anemia/	105279
#42	"haemolyt* ".ab,kw,ti.	18174
#43	"anemi* ".ab,kw,ti.	152157
#44	22 or 43	5655733
#45	42 and 44	7885
#46	41 or 45	108773
#47	40 or 46	269578
#48	exp corticosteroid/	861414
#49	exp steroid/	1379741
#50	48 or 49	1379741
#51	"steroid* ".ab,kw,ti.	305307
#52	50 or 51	1465880
#53	"refractor* ".ab,kw,ti.	188613
#54	"resistan* ".ab,kw,ti.	1148764
#55	53 or 54	1314676
#56	47 and 52 and 55	8264
#57	13 and 18	786

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#58	13 and 32	280
#59	13 and 56	2444
#60	57 or 58 or 59	3478
#61	60 and 2016:2019.(sa_year).	687