



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Azathioprinum (AZA)

**we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne
inne niż określone w ChPL**

oraz

Cyclophosphamidum (CYCL)

we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne

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

Opracowanie nr: BP.4221.2.2022

(Aneks do raportu nr: AOTMiT-OT-434-8/2016 oraz
OT.4321.4.2019)

Data ukończenia: 7 stycznia 2022 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
2. Wskazanie dowodów naukowych	7
3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia aktualnej analizy klinicznej	9
4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej z 2019 r.	28
3. Źródła.....	30
4. Załączniki.....	32

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 AOTMiT-OT-434-8/2016 z 21 marca 2016 r. oraz Raportu nr: OT.4321.4.2019 (będących aktualizacją raportu AOTM-OT-434-36/2013 z 14 listopada 2013 r.), na podstawie którego zostały wydane Opinie Rady Przejrzystości nr 88/2016 oraz 92/2016 z dnia 23.03.2016 (odpowiednio zlecenia nr 075/2016 i 078/2016 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych azatiopryny we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL i cyklofosfamidu we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 5-7 stycznia 2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z marca 2016 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od 2019 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej chorób autoimmunizacyjnych:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit:

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

Choroby wątroby i dróg żółciowych:

- [Polskie Towarzystwo Gastroenterologii \(PTG-E\), http://www.ptg-e.org.pl/](http://www.ptg-e.org.pl/)
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN) <http://www.espghan.org/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>

Choroby reumatyczne:

- The European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/index.cfm>
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), <http://eustar.org/>
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), www.ilar.org

Choroby skóry (pęcherzyca, bielactwo)

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF), <https://www.euroderm.org/home>
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
- International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Choroby hematologiczne:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), <https://ptohd.pl/>

- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>

Choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne <https://ptneuro.pl/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA), <https://www.efna.net/>
- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIM) <https://www.ectrims.eu/>

Choroby tarczycy:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/>
- European Society of Endocrinology (ESA), <https://www.es-e-hormones.org/focus-areas/thyroid/>
- European Thyroid Association (ETA), https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html

Cukrzyca typu 1:

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

Do wszystkich jednostek chorobowych:

- Termedia, <https://www.termedia.pl/>
- Via Medica Czasopisma, <https://journals.viamedica.pl/>
- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), <https://www.efis.org/>

Wyniki wyszukiwania i podsumowanie rekomendacji:

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono:

ILDS Guidance “Guidance on the Use of Immunomodulatory and Immunosuppressive Drugs in Dermatology in the Era of COVID-19 (March 2021)”

Kortykosteroidy doustne lub systemowe, inhibitory małącząsteczkowe (inhibitory JAK, inhibitory PDE4), fumarany, metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, azatiopryna, cyklofosfamid:

- U pacjentów bez zakażenia COVID-19 wszystkie powyższe terapie immunosupresyjne (IS) mogą być kontynuowane, ponieważ ich przerwanie może prowadzić do zaostrzenia choroby, które może być trudniejsze do opanowania przy ograniczonym dostępie do opieki medycznej w czasie pandemii.
- U osób, które uzyskały wynik pozytywny na obecność COVID-19 lub mają oznaki i objawy COVID-19, zaleca się odstawienie wszystkich leków IS; jednakże ostateczna decyzja powinna być podjęta w ścisłej

współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym/świadczącym opieką zdrowotną i zespołem odpowiedzialnym za leczenie COVID-19 u danego pacjenta.

- Jeśli rozważane jest rozpoczęcie terapii IS u nowego pacjenta bez zakażenia COVID-19, należy w pełni omówić z nim ryzyko i korzyści. Mogą one obejmować wiek pacjenta (większe ryzyko u osób w podeszłym wieku) i choroby współistniejące (w tym cukrzycę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, nadciśnienie tętnicze i choroby układu krążenia, choroby nerek, choroby wątroby i nowotwory złośliwe, z wyłączeniem raka keratynocytowego).

ILDS Guidance “Guidance on the Use of Systemic Therapy for Patients with Psoriasis/Atopic Dermatitis During the COVID-19 (Sars-Cov-2, Coronavirus) Pandemic (updated March 2021)”

Leczenie systemowe atopowego zapalenia skóry:

- Cyklosporyna i azatiopryna mogą być związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zakażeń wirusowych.

European Academy of Dermatology and Venerology “Guidance from the EADV Task Force Autoimmune Blistering Diseases during the COVID-19 pandemic”

Leki immunosupresyjne, które zwiększają ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 to:

- - rytuksymab, w ciągu ostatniego 1 roku
- - azatiopryna
- - mykofenolan mofetylu
- - kwas mykofenolowy
- - metotreksat
- - cyklosporyna
- - cyklofosfamid
- - kortykosteroidy (prednizon > 10 mg/dobę)

Leki immunosupresyjne są przydatne w zapobieganiu progresji autoimmunologicznej choroby pęcherzowej. Po odstawieniu tych leków może nastąpić zaostrzenie choroby. Dlatego obecnie nie zaleca się odstawiania ani zmniejszania dawki leków, chyba że lekarz zaleci inaczej z konkretnego powodu.

Rekomendacje EULAR 2020 dotyczące zastosowania leczenia miejscowego i systemowego w Zespole Sjögrena

- Leki immunosupresyjne mogą być stosowane w celu zmniejszenia zapotrzebowania na steroidy^{**1}

¹ Dwie gwiazdki (**) oznaczają, że jest to słabe zalecenie z pewnymi dowodami naukowymi i znaczącą opinią ekspertów.

- W przypadku niektórych pacjentów wymagających długotrwałego leczenia, zwłaszcza w przypadku poważnych uszkodzeniach narządów, w celu ograniczenia stosowania sterydów, można stosować inne leki immunosupresyjne, np. azatioprynę, mykofenolan, cyklofosfamid, metotreksat lub leflunomid.

Rekomendacje EULAR 2019 dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego (systemic lupus erythromatosus, SLE)

- Leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat, azatiopryna i mykofenolan mogą być stosowane w celu lepszej kontroli choroby i pozwalają na stosowanie mniejszej ilości glikokortykoidów.
- Biopsja nerek jest niezbędna do rozpoznania zajęcia nerek w toczniu, lekami immunosupresyjnymi pierwszego wyboru są mykofenolan mofetylu i cyklofosfamid.

Rekomendacje World Gastroenterology Organisation (WGO)

- Rozpoznanie autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby (autoimmune hepatitis, AIH) jest zwykle potwierdzane biopsją wątroby, ale w czasie pandemii najlepiej jest unikać inwazyjnych procedur diagnostycznych wykonywanych w warunkach szpitalnych. Dlatego niektórzy eksperci zalecają rozpoczęcie terapii empirycznej (kortykosteroidy + azatiopryna) u pacjentów z podwyższonym ALT, dodatnimi autoprzeciwciałami i podwyższonym poziomem immunoglobuliny G, po wykluczeniu innych chorób wątroby. Z drugiej strony, panel ekspertów AASLD przestrzegają przed przyjmowaniem założenia, że podwyższone wyniki parametrów wątrobowych u pacjentów z AIH są spowodowane zaostrzeniem choroby bez potwierdzenia biopsją.
- Jeśli u pacjentów z AIH przyjmujących kortykosteroidy wystąpi COVID-19, należy unikać dużych dawek prednizonu, uznając, że krytycznie chorzy pacjenci mogą wymagać dawek obciążających w celu uniknięcia niewydolności nadnerczy. U pacjentów z COVID-19 może również wystąpić limfopenia spowodowana zakażeniem wirusowym, a jeśli towarzyszy temu gorączka lub pogorszenie stanu układu oddechowego, należy rozważyć zmniejszenie dawek azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu.

2. Wskazanie dowodów naukowych

2.1. Choroby autoimmunizacyjne

Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w marcu 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających azatioprynę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL i cyklofosfamid w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-7.01.2022 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień w dniach 21-

22.01.2019 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr AOTMiT-OT-434-8/2016 oraz w raporcie nr OT.4321.4.2019

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi²

Interwencja: azatiopryna lub cyklofosfamid.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy.

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

Opis badań włączonych do analizy

Na podstawie przeglądu doniesień w poszczególnych wskazaniach. Od dnia ostatniego przeszukania, po selekcji na podstawie tytułów, abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono: 19 przeglądów systematycznych (PS), w tym:

- **Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena** – odnaleziono 52 publikacje, do analizy włączono 9 publikacji, w tym:
 - 5 PS dotyczących CYCL (Bae 2019, Erre 2020, Kostopoulou 2020, Li 2020, Vonk 2021),
 - 4 PS dotyczące AZA i CYCL (Bender 2020, Constantin 2020, Humă 2020, Papaachristos 2021);
- **Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe** - odnaleziono 3 publikacje, do analizy włączono:
 - 1 PS dotyczący AZA (Zhang 2021),
 - 1 PS dotyczący AZA i CYCL (Barba 2019);
- **Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna** - odnaleziono 23 publikacje, do analizy włączono:
 - 6 PS dotyczących AZA (Both 2021, Damião 2019, Gjuladin-Hellon 2019, Huang 2019, Rui 2021, Singh 2021);
- **Choroby wątroby – pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby** - odnaleziono 8 publikacji, do analizy włączono:

² Wyboru jednostek chorobowych dokonano w oparciu o raport AOTMiT-OT-434-8/2016 (szczegółowe informacje Zał. 5.2 niniejszego opracowania).

- 1 PS dotyczący AZA (Durazzo 2019);
- **Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto** - odnaleziono 24 publikacje, do analizy włączono:
 - 1 PS dotyczący AZA (Zhou 2020);
- **Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca** odnaleziono 2 publikacje, do analizy włączono:
 - 1 PS dotyczący AZA i CYCL (Lee 2020);
- **Choroby układu nerwowego – zespół Guillain-Barre** (opublikowano 10 publikacji – od ostatniego przeszukania) nie włączono żadnej publikacji do opracowania);
- **Choroby nerek i nadnerczy – choroba Addisona, zespół Goodpasture'a** (nie odnaleziono nowych publikacji od ostatniego przeszukania);
- **Choroby żołądka - autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka** (nie odnaleziono nowych publikacji od ostatniego przeszukania);
- **Choroby hematologiczne – małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa** (opublikowano 19 publikacji od ostatniego przeszukania) nie włączono żadnej publikacji do opracowania;
- **Choroby metaboliczne – cukrzyca typu 1** - nie odnaleziono nowych publikacji;
- **Choroby neurologiczne – stwardnienie rozsiane** (opublikowano 19 publikacji i nie włączono żadnej publikacji do opracowania.

3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia aktualnej analizy klinicznej

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

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

Do opracowania włączono 9 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabelach poniżej:

Tabela 1. Przeglądy systematyczne dotyczące stosowania CYCL w leczeniu chorób reumatycznych

Nazwa	Cel i metodyka
Bae 2019	<p>Celem pracy było porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa LCYCL i HCYCL stosowanych jako terapia indukcyjna toczniowego zapalenia nerek poprzez metaanalizę sieciową.</p> <p>Przeprowadzono wyszukiwanie badań, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo małej dawki IVC, dożylnego cyklofosfamidu, LCYCL, dużej dawki CYCL (HCYCL) i mykofenolanu mofetylu (MMF) u pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek. Przeprowadzono wyszukiwanie literatury za pomocą MEDLINE, EMBASE i Cochrane Controlled Trials Register w celu identyfikacji dostępnych artykułów (do lutego 2018 r.).</p>

	<p>Do PS włączono RCT, jeśli spełniało ono następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) porównywały LCYCL z HCYCL lub LCYCL lub HCYCL z MMF jako terapię indukcyjną w toczniowym zapaleniu nerek, (2) przedstawiały punkty końcowe dla skuteczności i bezpieczeństwa LCYCL, HCYCL i MMF w 6 miesięcy po terapii indukcyjnej oraz (3) obejmowały pacjentów z potwierdzonym biopsyjnie toczniowym zapaleniem nerek klasy III i/lub IV. <p>Kryteria wykluczenia z badania były następujące:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) włączenie duplikatów danych i (2) brak odpowiednich danych do włączenia. <p>Za wynik skuteczności uznano liczbę chorych, u których po 6 miesiącach leczenia indukcyjnego uzyskano remisję nerek, w tym remisję całkowitą i częściową (overall response). Definicje całkowitej i częściowej remisji oparto na kryteriach remisji stosowanych w poszczególnych badaniach. Wynik dotyczący bezpieczeństwa stanowiła liczba pacjentów, u których wystąpiły poważne zakażenia, zdefiniowane jako którekolwiek z następujących zdarzeń: poważne, duże i ciężkie zakażenia oraz sepsa, zapalenie płuc lub zakażenie górnych dróg oddechowych.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>W sumie zidentyfikowano 297 badań poprzez wyszukiwanie elektroniczne lub ręczne, a 21 zostało wybranych do przeglądu pełnotekstowego na podstawie tytułu i abstraktu. Jednak 10 z tych 21 badań zostało wykluczonych, ponieważ zawierały one duplikaty danych, dane spoza RCT, brak danych dotyczących wyników lub dane dotyczące innych dawek CYCL.</p> <p>Kryteria włączenia spełniło 11 RCT obejmujących 1212 pacjentów (725 zdarzeń dotyczących skuteczności i 250 zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa) [6-9, 19-25]. Przeprowadzono 3 porównania parami, w tym 11 porównań bezpośrednich (3 badania LCYCL vs. HCYCL, 7 HCYCL vs. MMF, 1 LCYCL vs. MMF) i 3 interwencji, w tym 10 badań HCYCL, 4 LCYCL i 8 MMF do metaanalizy sieciowej.</p> <p><u>Metaanaliza sieciowa skuteczności LCYCL, HCYCL i MMF w badaniach klinicznych.</u></p> <p>MMF i LCYCL wykazały odpowiednio najbardziej i najmniej korzystne wyniki SUCRA w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi. MMF wykazał ogólny wskaźnik odpowiedzi podobny do wskaźnika LCYCL (OR 1,02, 95% CrI 0,51-2,02) i MMF okazał się bardziej skuteczny niż HCYCL (OR 1,48, 95% CrI 0,99-2,44; . ryc. 2; . ryc. 3). Podobnie, LCYCL wykazywał tendencję do większej odpowiedzi ogólnej niż HCYCL (OR 1,46, 95% CrI 0,83-2,86; . ryc. 2; . ryc. 3). Prawdopodobieństwo rankingu na podstawie SUCRA wskazuje, że MMF ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszym leczeniem dla uzyskania odpowiedzi ogólnej (SUCRA = 0,7461), następnie LCYCL (SUCRA = 0,6978) i HCYCL (SUCRA = 0,0561);</p> <p><u>Metaanaliza sieciowa bezpieczeństwa stosowania LCYCL, HCYCL i MMF w badaniach RCT.</u></p> <p>Chociaż różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej, ryzyko zakażeń serologicznych było mniejsze w przypadku stosowania LCYCL niż MMF i HCYCL (odpowiednio OR 0,73, 95% CrI 0,29-1,66; OR 0,62, 95% CrI 0,29-1,25). Podobnie, ryzyko poważnych zakażeń było mniejsze w przypadku MMF niż HCYCL (OR 0,85, 95% CrI 0,52-1,39). Ranking prawdopodobieństwa na podstawie SUCRA wykazał, że największe prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszym leczeniem ma LCYCL, ponieważ wykazywał mniejsze ryzyko poważnych zakażeń (SUCRA = 0,8513), następnie MMF (SUCRA = 0,49387) i HCYCL (SUCRA = 0,1548).</p> <p>Stwierdzono, że LCYCL był najsukuteczniejszym leczeniem indukcyjnym u chorych na toczniowe zapalenie nerek w porównaniu z HCYCL i że miał największe prawdopodobieństwo zmniejszenia ryzyka poważnych zakażeń. Tendencja do zwiększania odsetka odpowiedzi na leczenie w połączeniu z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa sugeruje, że terapia indukcyjna z zastosowaniem LCYCL jest dobrą opcją leczenia u tych chorych. Konieczne są jednak dalsze długoterminowe badania w celu dokładnego określenia względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LCYCL i HCYCL u większej liczby chorych na toczniowe zapalenie nerek.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Erre 2020	Przeprowadzono metaanalizę sieciową (network metaanalysis, NMA) w celu porównania wpływu różnych metod leczenia z placebo na zmianę natężonej pojemności życiowej (FVC), zmianę pojemności dyfuzyjnej płuc dla CO (DLCO), poważne zdarzenia niepożądane (SAEs), przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i śmiertelność w w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową (systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, SSc-ILD).

	<p>Standaryzowaną średnią różnicę (SMD) oraz log odds ratio oszacowano przy użyciu NMA z efektami stałymi. Wyniki:</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>Do badania włączono dziewięć randomizowanych badań klinicznych (926 uczestników), w których porównywano osiem interwencji i placebo w średnim okresie obserwacji wynoszącym jeden rok.</p> <p>Na podstawie badań o różnej jakości metodologicznej i ogólnej niskiej lub bardzo niskiej pewności dowodów, zaobserwowano znaczącą korzyść ze stosowania rytuksymabu, pod względem średniej różnicy w FVC % przewidywanej w ciągu jednego roku, u pacjentów z SSc-ILD. Ani cyklofosfamid (sam lub w połączeniu ze steroidami w dużych dawkach lub po azatioprynie), ani mykofenolan, ani pirfenidon nie wiązały się z istotnym zmniejszeniem spadku czynności płuc. Wpływ nintedanibu na spadek FVC nie mógł być oceniony ze względu na brak odpowiednich danych.</p> <p>Łącznie, dane te sugerują minimalną średnią korzyść z aktualnych metod leczenia w zmniejszeniu pogorszenia czynności płuc. W oczekiwaniu na dodatkowe badania, korzyść ta mogłaby zostać zmaksymalizowana dzięki dokładnemu doborowi pacjentów do konkretnych terapii.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa, tolerancji i śmiertelności nie wykazała istotnych różnic między leczeniem a placebo, poza większą częstością odstawiania leku u pacjentów przyjmujących nintedanib, pomalidomid i cyklofosfamid. Jednak wyniki te należy interpretować ostrożnie ze względu na ograniczenia badania i małą liczbę zdarzeń.</p> <p>Konieczne są dalsze badania o odpowiedniej mocy, zwłaszcza z udziałem pacjentów z ciężką i/lub szybko postępującą chorobą zwiłknieniową płuc, w celu zbadania skuteczności i szkodliwości stosowania leków immunosupresyjnych i przeciwzwiłknieniowych w leczeniu SSc-ILD, choroby wciąż poszukującej skutecznych metod leczenia.</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Konieczne są jednak bezpośrednie badania porównawcze, aby potwierdzić te wyniki i lepiej określić profil bezpieczeństwa różnych metod leczenia.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Kostopoulou 2020	<p>PS przeprowadzono celu indentyfikacji aktualnych dowodów dotyczących postępowania w toczniowym zapaleniu nerek (lupus nephritis, LN) informujących o aktualizacji zaleceń EULAR/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association w 2019 roku.</p> <p>Zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi EULAR przeprowadzono systematyczny przegląd literatury PubMed, od 1 stycznia 2012 r. do 31 grudnia 2018 r. Ponieważ była to aktualizacja zaleceń z 2012 roku, ostateczny poziom dowodów (level of evidence, LoE) i stopniowanie zaleceń uwzględniały wszystkie zebrane dowody, w tym literaturę sprzed 2012 roku.</p> <p>Zidentyfikowano 387 odpowiednich artykułów. Wysokiej jakości dowody z randomizacją przemawiają za leczeniem immunosupresyjnym w przypadku LN klasy III i IV (LoE 1a), a dowody o umiarkowanym poziomie przemawiają za leczeniem immunosupresyjnym w przypadku czystych LN klasy V z białkomoczem o zakresie nefrotycznym (LoE 2b). Celem leczenia powinno być zmniejszenie białkomoczu o co najmniej 25% w ciągu 3 miesięcy, o 50% w ciągu 6 miesięcy i uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerek (<500-700 mg/dobę) w ciągu 12 miesięcy (LoE 2a-2b).</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>Wysokiej jakości dowody przemawiają za stosowaniem mykofenolanu mofetylu/kwasu mykofenolowego (MMF/MPA) lub dożylnego cyklofosfamidu (CYCL) w małej dawce jako leczenia początkowego aktywnej LN klasy III/IV (LoE 1a).</p> <p>Połączenie takrolimusu z MMF/MPA i CYCL w dużej dawce jest alternatywą w szczególnych okolicznościach (LoE 1a). Istnieją dowody niskiej jakości pozwalające na określenie optymalnego czasu trwania immunosupresji w LN (LoE 3). W schyłkowej niewydolności nerek można stosować wszystkie terapie nerkozastępcze, przy czym najkorzystniejsze wyniki uzyskuje się po przeszczepieniu (LoE 2b).</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Li 2020 (abstrakt)	<p>Celem badania jest porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa różnych zastosowań CYCL w toczniowym zapaleniu nerek.</p> <p>Przeszukano Cochrane Library, EMBASE, Global Health, MEDLINE i PubMed w poszukiwaniu artykułów opublikowanych do czerwca 2018 roku.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>Włączono 12 randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem 994 uczestników. Metaanaliza wskazała, że krótkotrwały reżim niższej dawki dożylnego CYC znacząco zmniejszył 24-godzinny białkomocz [średnia różnica (MD) -0,45; 95% przedział ufności (CI) -0,62 do -0,27; I2 0%], częstość</p>

	<p>występowania poważnych infekcji [iloraz szans (OR) 0,62, 95% CI 0. 40 do 0,95; I2 42%], toksyczności gonadalnej (OR 0,41, 95% CI 0,27 do 0,62; I2 0%) i leukopenii (OR 0,55, 95% CI 0,33 do 0,94, I2 0%), podczas gdy رژیم wysokodawkowy miał wyraźnie niższe prawdopodobieństwo podwojenia poziomu kreatyniny w surowicy (serum creatinine, Scr) (OR 2,43; 95% CI 1,19 do 4,95; I2 0%). Nie zaobserwowano jednak różnicy w odsetku całkowitych i kompletnych remisji pomiędzy tymi dwoma schematami.</p> <p>Wnioski: Wynik sugeruje, że krótkookresowy schemat niższej dawki CYC znacząco zmniejszył 24-godzinny białkomocz i częstość występowania zdarzeń niepożądanych, podczas gdy długodystansowy schemat wysokiej dawki odgrywał znaczącą rolę w zmniejszaniu częstości podwojenia poziomu Scr.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Vonk 2021	<p>Celem przeglądu systematycznego było przedstawienie istniejącego piśmiennictwa dotyczącego różnych metod leczenia farmakologicznego w śródmiąższowej chorobie płuc związanej z twardziną układową (systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, SSc-ILD) oraz krytyczna ocena poziomu dowodów dotyczących tych leków.</p> <p>PS przeprowadzono zgodnie z zasadami Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) oraz listą kontrolną PRISMA 2009. Przeprowadzono ustrukturyzowany przegląd piśmiennictwa w poszukiwaniu badań dotyczących leczenia SSc-ILD za pomocą interwencji farmakologicznych. Bazę danych PubMed przeszukiwano od 1 stycznia 1990 roku do 23 marca 2020 roku (data rozpoczęcia wyszukiwania literatury); wyszukiwanie aktualizowano 15 grudnia 2020 roku. Hasłami wyszukiwania były "(systemic sclerosis OR SSc OR scleroderma) AND (interstitial lung disease OR ILD) OR (SSc-ILD)". Wyniki filtrowano w celu wyselekcjonowania wyłącznie badań klinicznych i badań obserwacyjnych.</p> <p>Łącznie w PubMed zidentyfikowano 124 publikacje. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń wykluczono 68 publikacji, pozostawiając 56. Po ręcznym przeszukaniu piśmiennictwa w tych wybranych artykułach znaleziono dodatkowo 21 publikacji, które spełniały kryteria, ale nie zostały zidentyfikowane w PubMed. Łącznie dokonano pełnego przeglądu 77 publikacji. Oddzielnie przeprowadzono 45 badań dotyczących wyłącznie SSc-ILD (nie liczono publikacji wielokrotnych dotyczących tego samego badania). Trzydzieści badań obejmowało dane dotyczące SSc-ILD jako część większej populacji pacjentów, przy czym w ośmiu z nich wyniki SSc-ILD zgłaszano oddzielnie. Zidentyfikowano trzydzieści różnych interwencji farmaceutycznych, które pogrupowano według rodzaju. Dane III fazy były dostępne dla nintedanibu (N = 576) i cyklofosfamidu (N = 158), a dane II fazy są dostępne dla MMF (N = 142); tocilizumab miał randomizowane dane II fazy w SSc (N = 87) i dane III fazy we wczesnej dcSSc z podwyższonymi markerami zapalenia (N = 210).</p> <p><u>Cyklofosfamid</u></p> <p>Zidentyfikowano 33 publikacje obejmujące 23 różne badania, w których oceniano cyklofosfamid, przy czym najwcześniejsze doniesienie na temat CYCL ukazało się w 1993 roku. Jedenaście publikacji stanowiły analizy SLS I, przełomowe badania III fazy oceniającego doustny CYCL w porównaniu z placebo u pacjentów z SSc i ILD w ciągu 1 roku. CYCL podawano albo w postaci pulsów dożylnych (dawki najczęściej wynosiły 0,5-1,0 g/m² powierzchni ciała), albo doustnie (zwykle 1-2 mg/kg/dobę). W 19 z 33 publikacji CYCL podawano jednocześnie z leczeniem steroidami, najczęściej prednizonem/prednizolonem (16/19) lub metyloprednizolonem (3/19). Leczenie prednizonem/prednizolonem stosowano w małej dawce (<10 mg/dobę) lub w dużej dawce (10-60 mg/dobę, ale zazwyczaj, jeśli to możliwe, zmniejszano dawkę do 5-10 mg/dobę).</p> <p>W przypadku CYCL pewność dowodów była ogólnie bardzo niska lub niska (23/33 referencje). W badaniach o wysokiej jakości dowodów nie stwierdzono istotnego wpływu CYCL na FVC% przewidywanej pojemności życiowej po 12 miesiącach; stwierdzono natomiast istotną poprawę w zakresie włóknienia na skanach HRCT. W dowodach o umiarkowanej jakości stwierdzono, że CYCL istotnie poprawił wyniki kwestionariusza oceny stanu zdrowia - wskaźnik niepełnosprawności (HAQ-DI) po 12 miesiącach, przy czym u większego odsetka pacjentów uzyskano minimalnie istotną klinicznie różnicę. Jest to zgodne z oceną dowodów dotyczących HAQ-DI w poprzednim przeglądzie systematycznym dotyczącym CYCL.</p> <p>Spośród 33 badań w 28 podawano dane dotyczące czynności płuc, chociaż wyniki były różne w poszczególnych badaniach. W SLS I stwierdzono mniejszy spadek FVC% przewidywanego po 12 miesiącach w ramieniu z CYCL (n = 79) w porównaniu z placebo (n = 79) (- 1,0 ± 0,92 vs - 2,6 ± 0,9). Średnia bezwzględna różnica w FVC% przewidywanej w 12 miesiącu dla CYCL w porównaniu z placebo wynosiła 2,53% (95% CI 0,28-4,79; P < 0,03); różnica ta była również widoczna w 24 miesiącu. Porównanie ramion CYCL z SLS I i SLS II przy użyciu metody wspólnego modelu wnioskowania wykazało istotną poprawę czynności płuc w stosunku do wartości wyjściowej w okresie 3-12 miesięcy, ale nie po tym czasie.</p> <p>Davas i wsp. stwierdzili, że u większej liczby chorych nastąpiła poprawa czynności płuc przy zastosowaniu pulsacyjnej terapii CYCL dożylnym (7/8) niż CYCL doustnym (3/8) [56], chociaż bezpośrednio porównania nie były możliwe ze względu na różne schematy HRCT. Natomiast Bruni i wsp.</p>

	<p>nie stwierdzili różnicy ani w czynności płuc, ani w progresji ILD (leczenie doustne n = 149, IV puls n = 153). W kilku badaniach zauważono, że leczenie CYCL dożylnie było szczególnie skuteczne w krótkim okresie u pacjentów z zapaleniem pęcherzyków płucnych, co wiązało się z poprawą lub stabilizacją FVC i DLco w czasie (n = 8-39). O ile w badaniu SLS I poprawę/stabilizację czynności płuc obserwowano tylko w ciągu pierwszych 3-12 miesięcy, o tyle w innych, mniejszych badaniach (n = 10-75) czynność płuc utrzymywała się przez 2-4 lata, a średnia zmiana FVC% przewidywanej wynosiła od -4,45% do +5,0%.</p> <p><u>Azatiopryna</u> Włączono dwa badania obserwacyjne (N = 9-45) i jedno badanie kontrolowane placebo (N = 27) dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania azatiopryny po cyklofosfamidzie u pacjentów z SSc-ILD. Jakość dowodów była niska lub bardzo niska. U chorych leczonych azatiopryną po cyklofosfamidzie w 2-letnim badaniu eksperymentalnym (N = 27) i 1-letnim badaniu obserwacyjnym (N = 9) wykazano korzystny wpływ na czynność płuc, natomiast w 1-letnim badaniu eksperymentalnym z udziałem 45 chorych nie stwierdzono poprawy.</p> <p>Finansowanie przeglądu i pomoc w pisaniu tekstów medycznych zapewniła firma Boehringer Ingelheim International GmbH.</p>
	Wyniki i ograniczenia

Tabela 2. Przeglądy systematyczne dotyczące stosowania AZA i CYCL w leczeniu chorób reumatycznych

Nazwa	Cel i metodyka
Bender 2020	Ogólnym celem analizy była identyfikacja RCT dotyczących chorób rzadkich (rare disease, RD) w reumatologii, ocena ogólnej jakości tych badań, przedstawienie dowodów na skuteczność farmakoterapii oraz podsumowanie zalecanych schematów terapeutycznych.
	Wyniki i ograniczenia
	Przeanalizowano 187 publikacji, z których 50 RCT spełniło kryteria włączenia. W sumie przeanalizowano dane dla 13 różnych RDs. Metaanaliza była możliwa w przypadku 26 badań obejmujących sześć RDs: chorobę Huntera, chorobę Behçeta, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, ANCA-associated vasculitis, reaktywne zapalenie stawów i twardzinę układową. Farmakoterapie testowane w tych badaniach składały się z leków immunosupresyjnych, takich jak kortykosteroidy, metotreksat i azatiopryna, lub leków biologicznych.
	Rytuksymab, cyklofosfamid i azatiopryna były równie skuteczne w ANCA-associated vasculitis, a mepolizumab poprawiał skuteczność glikokortykosteroidów. Połączenie rifampicyny i azytromycyny dało obiecujące wyniki w reaktywnym zapaleniu stawów, natomiast nie było przekonujących dowodów na skuteczność farmakoterapii w twardzinie układowej. Zidentyfikowano kilka źródeł potencjalnej stronniczości, takich jak brak opisu metod zaślepienia i ukrycia alokacji, a także mała liczebność badanej populacji.
Nazwa	Cel i metodyka
Constantin 2020	Celem przeglądu systematycznego było ustalenie, czy leczenie patogenetyczne (kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, dożylnie immunoglobuliny, plazmafereza) jest skuteczne w leczeniu neuropatii obwodowej (peripheral neuropathy, PN) związanej z SLE. Zdefiniowana populacja docelowa (P) to: pacjenci w każdym wieku i każdej płci, u których rozpoznano SLE i towarzyszącą mu PN. Interwencję (I) stanowiły: terapie zalecane przez wytyczne EULAR oraz inne często stosowane leki immunosupresyjne w objawach układowych SLE: glikokortykoidy (GC), cyklofosfamid (CYC), azatiopryna (AZA), rytuksymab (RTX), mykofenolan mofetylu (MM), immunoglobuliny dożylnie (IVIG) i plazmafereza (PPH).
	Wyniki Wśród 19 włączonych artykułów było tylko jedno RCT, jednak badanie to nie dotyczyło stricte PN, tylko porównywało skuteczność cyklofosfamidu i metyloprednizolonu (MP) w leczeniu ciężkich objawów neurologicznych u chorych na SLE i obejmowało tylko 7 chorych z neuropatią obwodową. Poza ww. RCT wszystkie pozostałe prace były opisami przypadków lub seriami przypadków obejmującymi do 38 chorych. Tylko 6 prac było poświęconych wyłącznie chorym na PN związaną z SLE.

	<p>Pozostałe prace, choć nie były poświęcone PN związanej z SLE, włączono do przeglądu systematycznego, ponieważ opisywano w nich przynajmniej jednego chorego na PN związaną z SLE, leczonego przynajmniej jedną z poszukiwanych interwencji.</p> <p>CYCL był najczęściej stosowaną interwencją (obok GC), a ocena jego skuteczności była trudnym zadaniem. Stosowano go zarówno z glikokortykoidami, jak i po ich podaniu, a także w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W jednej retrospektywnej serii przypadków (dwa ośrodki) oceniano leczenie GC vs CYCL u chorych z ciężkimi objawami neuropsychiatrycznymi związanymi z SLE. U 10 chorych na PN stosowano GC i różne dawki CYCL (6 chorych leczono dawką kumulacyjną 8,8 g, a 4 dawką kumulacyjną 4,2 g). U 4 chorych stwierdzono całkowite ustąpienie objawów, a u 6 jedynie istotną subiektywną poprawę neuropatii (mierzoną klinicznie i za pomocą 4-punktowej skali Likerta). Chociaż AZA nie była tak często stosowana jak CYCL, Fargetti S i wsp. wykazali, że w grupie 38 chorych na PN związaną z SLE, CYCL i AZA miały podobne wskaźniki remisji w 12-miesięcznym okresie obserwacji, gdy były stosowane jako terapia indukcyjna razem z GC. RTX, IVIG i PPH nie były często stosowane. RTX zastosowano w 8 przypadkach, z czego u 6 chorych uzyskano dobrą odpowiedź, u jednego pacjenta objawy ustąpiły, a leczenie nie powiodło się tylko u jednego chorego, który wymagał ratunkowej terapii Belimumabem. 15 IVIG zastosowano w 5 przypadkach, 2 razy jako terapię wstępną i 3 razy jako terapię ratunkową. Wszyscy chorzy dobrze zareagowali na podanie IVIG. PPH stosowano w 5 przypadkach, ale dane wystarczające do oceny jej skuteczności są dostępne tylko w 3 przypadkach, w których zastosowano ją jako terapię ratunkową.</p> <p>Próbując wyciągnąć wnioski, można powiedzieć, że leczenie indukcyjne GC i CYCL było skuteczne u niektórych pacjentów (choć istniało duże zróżnicowanie w zakresie stosowanych dawek, okresu obserwacji i sposobu pomiaru wyników). W jednym z badań wykazano, że AZA była równie skuteczna jak CYCL, gdy stosowano ją razem z GC w celu uzyskania remisji po 12 miesiącach, MMF stosowano głównie jako terapię podtrzymującą po uzyskaniu remisji, a RTX, chociaż nie był często stosowany, przyniósł dobre wyniki w 6 z 8 przypadków, w których go zastosowano. W 5 przypadkach zastosowania IVIG i 5 przypadkach zastosowania PPH okazały się one skuteczne.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Humã 2020	<p>Naszym celem jest zidentyfikowanie badań potwierdzających skuteczność leczenia immunosupresyjnego w neuropatiach obwodowych u chorych z zespołem Sjogrena (Sjogren's syndrome, SS).</p> <p>Kryteria włączenia: Do badania włączono artykuły odnoszące się do leczenia patogenetycznego neuropatii u pacjentów z SS do 8 marca 2018 roku. Uwzględniano wyłącznie artykuły w języku angielskim. Ponieważ nie znaleziono RCT, uwzględniono opisy przypadków, serie przypadków i badania obserwacyjne. Do badania włączono pacjentów obu płci, u których rozpoznano SS i neuropatię obwodową.</p> <p>W leczeniu stosowano jeden lub więcej z następujących leków: glikokortykosteroidy (GC), AZA, MMF, CYCL, RTX, plazmaferezę, metoreksat (MTX) lub immunoglobuliny dożylnie (IV IG).</p> <p>Kryteria wykluczenia: Wykluczono pacjentów pediatrycznych (poniżej 18 roku życia). Spośród typów artykułów wykluczono przeglądy narracyjne. Wykluczono schorzenia neurologiczne, takie jak neuropatie czaszkowe, zapalenie nerwu wzrokowego, ostra zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia (AIDP) i przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP). Wykluczono również chorych z ganglionopatiami z uwagi na odmienny mechanizm patogenetyczny, co może oznaczać odmienne leczenie. Z tego samego powodu wykluczono pacjentów z neuropatiami kriglobulinemicznymi. Dodatkowo nie uwzględniono artykułów, dla których nie odnaleziono pełnego tekstu.</p> <p>Ostatecznie do syntezy jakościowej włączono 13 artykułów, które przeanalizowano pod kątem płci, wieku, cech klinicznych, neurofizjologicznych, zastosowanego leczenia immunosupresyjnego i wyniku leczenia.</p>
	Wyniki
	<p>Lekami stosowanymi w analizie były m.in. CP i MTX. MTX nie okazał się pomocny natomiast CP stabilizował rozwój mononeuritis multiplex.</p> <p>Nie było chorych, którzy byli leczeni wyłącznie AZA, MMF, MTX, RTX lub plazmaferezą. Te środki terapeutyczne stosowano w skojarzeniu z innymi lekami, a mianowicie RTX (w przypadku MMF, MTX lub PE) lub glikokortykoidami (MTX). Skojarzenie MTX z kortykoterapią nie okazało się skuteczne. Spośród 62 chorych 22 otrzymało leczenie dożylnymi IG. Poprawę zaobserwowano u 18 chorych, którzy otrzymali dożylnie IG jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu, a u 4 chorych nastąpiła stabilizacja pod wpływem dożylnych IG.</p> <p>Pięciu chorych otrzymywało wyłącznie Pred lub Pred+MEP, lub MEP, przy czym częste było kojarzenie GC z innym leczeniem immunosupresyjnym. Spośród tych 5 osób u 1 pacjenta objawy neurologiczne były stabilne, u 3 nastąpiła poprawa, a u 1 powoli się nasilały. Zróżnicowane wyniki uzyskano stosując schematy skojarzone.</p>

	<p>CP z powodzeniem zastosowano w celu stabilizacji 7 pacjentów z mononeuritis multiplex. RTX zastosowano u 8 chorych i okazał się skuteczny u 3 pacjentów, z lepszą odpowiedzią na leczenie neuropatii czuciowo-ruchowych.</p> <p>Wyniki przeglądu pochodzą z ograniczonej liczby badań i pacjentów (10 opisów przypadków, 3 serie przypadków, łącznie 62 pacjentów).</p> <p>Najczęstszymi terapiami neuropatii obwodowych SS były dożylny IG, RTX i kortykosteroidy. Dożylny IG okazały się skuteczną opcją leczenia neuropatii czuciowych, ruchowych i czuciowo-ruchowych związanych z SS. RTX i GC mogły być stosowane w wielu różnych neuropatiach. CP dawała dobre wyniki w przypadku mononeuritis multiplex.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Papachristos 2021	<p>Celem naszej pracy była kompleksowa ocena i przedstawienie dowodów na skuteczność terapii stosowanych w leczeniu zapalnego z neurologiczną i psychiatryczną manifestacją toczenia rumieniowatego układowego (neurological and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus, NPSLE).</p> <p>W badaniu skupiono się na terapiach zapalnego NPSLE, w tym na terapiach systemowych, interwencyjnych i biologicznych. Terapie psychologiczne i leki psychiatryczne nie były oceniane, ze względu na trudność w oddzieleniu efektu leczenia tymi terapiami od efektu stosowanej immunosupresji. Nie uwzględniono leczenia niezapalnego zakrzepowego NPSLE.</p> <p>Przeszukano bazy Medline, Embase, CINAHL i Cochrane CENTRAL od 1990 roku do końca marca 2019 roku, używając słów kluczowych, które odnosiły się do NPSLE i leczenia. Włączone badania obejmowały badania kliniczne, badania obserwacyjne lub serie przypadków z 5 pacjentami i wystarczającą ilością danych związanych z leczeniem i wynikiem u pacjentów z NPSLE.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 7222 badania, z których 90 włączono do przeglądu. Odnotowano znaczny niedobór badań klinicznych, gdyż odnaleziono tylko dwa randomizowane badania kontrolowane i jedno badanie pilotażowe. Kategorie leczenia obejmowały kortykosteroidy (14 badań), cyklofosfamid (18 badań), syntetyczne DMARDs (7 badań), terapie biologiczne (14 badań), terapeutyczną wymianę osocza (6 badań), dożylną immunoglobulinę (2 badania), autologiczny przeszczep komórek macierzystych (3 badania), inne terapie (8 badań), terapie skojarzone (6 badań), badania z danymi dotyczącymi wyników grupowych (5 badań) i badania obserwacyjne z asocjacjami specyficznymi dla terapii (7 badań).</p> <p><u>Cyklofosfamid</u></p> <p>W osiemnastu badaniach analizowano cyklofosfamid (CYC) u 352 chorych na NPSLE. Obejmowały one dwa randomizowane badania kontrolowane (RCT), jedno badanie pilotażowe, cztery badania niekontrolowane, trzy badania obserwacyjne i osiem serii przypadków. W dziesięciu badaniach analizowano pojedynczą manifestację neuropsychiatryczną: zapalenie rdzenia (sześć badań), zapalenie nerwu wzrokowego (jedno badanie), organiczny zespół mózgowy (jedno badanie), zakrzepicę zatoki żyłnej mózgu (jedno badanie) [33] i psychozę (jedno badanie), natomiast w siedmiu badaniach uwzględniono różne manifestacje. W jednym badaniu nie określono objawów neurologicznych u pacjentów. Siedemnaście badań uznano za obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, a w jednym badaniu stwierdzono "pewne zastrzeżenia" w odniesieniu do pomiaru wyników i wyboru zgłaszanych wyników (patrz załącznik B). Dożylny CYC był preparatem z wyboru we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego, w którym badano doustny CYC, a następnie sekwencyjną azatioprynę. W sześciu badaniach stosowano schemat standardowej dawki dożylnego cyklofosfamidu (0,75-1g/m² miesięcznie lub równoważny), w czterech - schemat niskiej dawki (200-400 mg miesięcznie, 250-500 mg/m² miesięcznie lub 500 mg tygodniowo przez 3 tygodnie, a następnie 500 mg miesięcznie), w jednym - schemat wysokiej dawki (50 mg/kg/d przez 4 dni), a w pięciu badaniach nie określono dawki. Trzy badania miały grupy porównawcze, a interwencje obejmowały dożylną terapię przeciwnowotworową (IVMP), doustny prednizolon i dożylny CYC w dużej dawce.</p> <p>Wszystkie badania, z wyjątkiem jednego, wykazały pozytywne wyniki u większości pacjentów. W jednym RCT i jednym badaniu pilotażowym wykazano wyższość dożylnego podawania CYC nad stosowaniem samej kortykosteroidoterapii. W RCT porównano dożylny CYC (0,75g/m² powierzchni ciała co miesiąc przez rok, a następnie co trzy miesiące przez rok) z dożylnym MP (1g co miesiąc przez cztery miesiące, następnie co dwa miesiące przez sześć miesięcy i co trzy miesiące przez rok) po leczeniu indukcyjnym dożylnym MP 1g przez trzy dni u 32 pacjentów z różnymi objawami NPSLE. Odpowiedź kliniczną oceniano po czterech miesiącach i była ona widoczna odpowiednio u 95% i 46%, przy czym w grupie dożylnego CYC wystąpił tylko jeden błąd w leczeniu w porównaniu z 7 błędami w leczeniu w grupie dożylnego MP (p < 0,001). Nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami w ciągu 24 miesięcy obserwacji. Przedwczesne przerwanie leczenia wystąpiło u dwóch pacjentów w grupie otrzymującej dożylny środek antykoncepcyjny z powodu zdarzeń niepożądanych (zapalenie trzustki i niekontrolowane nadciśnienie tętnicze) w porównaniu z brakiem</p>

pacjentów w grupie otrzymującej dożylnie środki antykoncepcyjne. W badaniu pilotażowym porównano małą dawkę dożylnego CYC z doustnym prednizonem u 60 pacjentów z NPSLE. Odpowiedź zaobserwowano u 62,2% pacjentów otrzymujących dożylny CYC w porównaniu z 21,7% otrzymujących prednizon ($p = 0,005$), a w grupie otrzymującej dożylny CYC było mniej nawrotów choroby (37,8% w porównaniu z 78,3%; $p = 0,005$). W grupie otrzymującej dożylny CYC wystąpiły dwa przypadki zakażenia półpaścem. W jednym RCT z udziałem 51 chorych, z których 14 miało NPSLE, porównywano cyklofosfamid dożylny w dużej dawce z cyklofosfamidem dożylnym w dawce standardowej [28]. W podgrupie chorych na NPSLE nie wykazano różnicy między ramionami leczenia, a większość chorych uzyskała całkowitą odpowiedź w obu grupach (standardowa dawka: CR 5/7, wysoka dawka: CR 6/7). Dwóch pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w grupie standardowej, uzyskało całkowitą odpowiedź po przejściu do grupy stosującej dużą dawkę. Nie zaobserwowano różnic w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy grupami.

W czterech niekontrolowanych badaniach nad cyklofosfamidem w NPSLE wykazano odpowiedź kliniczną u 80 do 100% pacjentów. W jednym badaniu u 13 pacjentów z psychozą badano doustny cyklofosfamid, a następnie sekwencyjnie azatioprynę. Poprawę zaobserwowano u wszystkich pacjentów, aczkolwiek u jednego nastąpił nawrót choroby. W innym badaniu u 10 pacjentów z opornym na leczenie zapaleniem nerwu wzrokowego (opornym na kortykosteroidy i/lub leki immunosupresyjne przez co najmniej dwa miesiące) wykazano odpowiedź u 80% pacjentów po dożylnym podaniu cyklofosfamidu.

W trzech badaniach obserwacyjnych dotyczących dożylnego podawania CYC w NPSLE wykazano odpowiedź kliniczną u większości chorych (76,5%, 84% i 100%). Jedno z tych badań dotyczyło pacjentów z zapaleniem rdzenia związanym z SLE. Wszyscy pacjenci w tym badaniu odpowiedzieli na leczenie, przy czym w większości przypadków uzyskano częściowe odpowiedzi (CR 2/15, PR 13/15).

W pięciu seriach przypadków badano dożylnie podawanie CYC w zapaleniu rdzenia związanym z SLE. Wyniki były niejednoznaczne. Jedna seria obejmowała dziewięciu pacjentów, którzy otrzymali dożylny CYC z lub bez wymiany osocza (4 pacjentów) i wykazała poprawę tylko u 25%. Z kolei w dużej serii 20 pacjentów z SLE-myelitis, którzy otrzymywali kombinację IVMP/IV CYC lub tylko IVMP, poprawę stwierdzono u 85% pacjentów (CR u 25% i PR u 60%). Analiza wieloczynnikowa, choć nieistotna statystycznie, wykazała trend w kierunku niekorzystnych wyników neurologicznych w przypadku stosowania samego IVMP (OR 0,08, 95% CI 0,006 - 1,2; $p = 0,065$). Trzy dodatkowe serie przypadków, w których badano IV CYC w SLE-myelitis, wykazały pozytywną odpowiedź u 60-75% pacjentów, przy czym w większości przypadków były to odpowiedzi częściowe.

Azatiopryna

W żadnym z badań nie analizowano azatiopryny jako leku stosowanego głównie w leczeniu NPSLE, ale lek ten był powszechnie stosowany. Najczęściej stosowano go w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklofosfamid i rytuksymab, dlatego nie można było oddzielić efektu leczenia azatiopryną od tych innych terapii. Jednak cztery badania, w których analizowano różne terapie w leczeniu NPSLE, opisywały wyniki oddzielnie dla pacjentów, którzy otrzymywali azatioprynę. W jednym z badań analizowano pacjentów z neuropatią obwodową związaną z toczeniem, z których 16 otrzymywało azatioprynę, a 19 cyklofosfamid. Zaobserwowano podobny odsetek remisji u osób otrzymujących azatioprynę (93,8%) jak u osób otrzymujących dożylnie cyklofosfamid (94,4%, $p = 1$). W innym badaniu analizowano chorych z różnymi manifestacjami NPSLE, z których 10 otrzymywało azatioprynę. Wszyscy z wyjątkiem jednego odpowiedzieli na leczenie. W badaniu dotyczącym zapalenia rdzenia kręgowego wzięło udział 3 pacjentów otrzymujących azatioprynę wraz z kortykosteroidami; u wszystkich uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. Wreszcie, seria przypadków badająca psychozę toczniową obejmowała trzech pacjentów leczonych azatiopryną i kortykosteroidami, z których dwóch uzyskało częściową odpowiedź przy utrzymującej się przewlekłej psychozie, a jeden uzyskał całkowitą odpowiedź. Azatiopryna była stosowana jako terapia sekwencyjna lub podtrzymująca w trzech badaniach, z umiarkowanym lub wysokim odsetkiem pacjentów utrzymujących odpowiedź kliniczną.

Ograniczenia

- Spośród dziewięćdziesięciu dostępnych badań tylko dwa są randomizowanymi badaniami kontrolowanymi. Niedostateczna ilość danych z badań wynika z wielu problemów związanych z projektowaniem badań w populacji chorych na NPSLE. Po pierwsze, mnogość objawów NPSLE, ich rzadkość i zmienny przebieg utrudniają rekrutację jednorodnej populacji badanej. Po drugie, nadal brakuje dokładnych testów diagnostycznych i wystandaryzowanych miar pozwalających na łatwe udokumentowanie wyników, a po trzecie, wysoka zachorowalność i śmiertelność związana z NPSLE rodzi problemy etyczne przy randomizacji pacjentów do poszczególnych metod leczenia lub do określonego protokołu badania. Z tego powodu pacjenci z NPSLE są często wykluczani z badań z randomizacją.
- Wszystkie badania w tym przeglądzie, z wyjątkiem jednego, uznano za obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, a tylko 5 badań miało grupy porównawcze.
- Wiele z włączonych badań obserwacyjnych było ograniczonych przez ich retrospektywny projekt, małą liczebność próby lub włączenie tylko niewielkiej podgrupy pacjentów z NPSLE do większej kohorty.

	<ul style="list-style-type: none"> • Innym istotnym ograniczeniem przeglądu jest heterogeniczność badań w odniesieniu do projektu, populacji pacjentów, protokołu leczenia, a także miar wyników. Zdecydowana większość badań w tym przeglądzie grupowała manifestacje neuropsychiatryczne razem i dlatego analiza podgrup różnych manifestacji była bardzo ograniczona. • Ze względu na niedostateczną ilość metryk określających ciężkość choroby NPSLE i jej wynik, w większości badań nie stosowano zatwierdzonych narzędzi. Zamiast tego często stosowano arbitralne definicje odpowiedzi lub subiektywne wyniki raportowane przez lekarza. Tego rodzaju dane opisowe są trudne do porównania między badaniami. Co więcej, te badania, które wykorzystywały zatwierdzone miary aktywności choroby, takie jak BILAG, SLEDAI i SELENA-SLEDAI, miały jednak pewne ograniczenia, ponieważ narzędzia te nie obejmują wszystkich objawów neuropsychiatrycznych. • Wreszcie, w niektórych badaniach brakowało danych, a w innych sukces leczenia przypisywano jednej terapii, mimo że stosowano kombinację terapii. W takich badaniach nie można było oddzielić efektu terapeutycznego jednego leku od drugiego, dlatego wyniki nie były jednoznaczne. <p>Kortykosteroidy są akceptowane jako leczenie pierwszego rzutu w NPSLE i istnieją umiarkowane dowody potwierdzające korzyści z ich stosowania. Umiarkowane dowody, oparte na spójnych danych z licznych badań i niektórych badaniach, przemawiają za stosowaniem cyklofosfamidu w leczeniu NPSLE. Ograniczone dane przemawiają za stosowaniem niektórych syntetycznych DMARDs, takich jak mykofenolan, azatiopryna i metotreksat podawany dożylnie. W przypadku choroby opornej na leczenie, słabe i umiarkowane dowody przemawiają za terapią rytuksymabem, a ograniczone dowody przemawiają za korzyściami po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Jeśli chodzi o leczenie adjuwantowe, ograniczone dowody przemawiają za dodaniem wymiany osocza, dożylniej immunoglobuliny i hydroksychlorochiny. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące innych terapii.</p> <p>Istnieje wiele opcji terapeutycznych w leczeniu zapalnego NPSLE, w tym terapie systemowe, biologiczne i interwencyjne, jednak obecnie brakuje wysokiej jakości danych z badań, które pozwoliłyby na sformułowanie wiążących zaleceń. W celu lepszego zrozumienia optymalnego leczenia NPSLE i jego różnych podtypów konieczne jest przeprowadzenie dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych.</p>
--	--

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

Do opracowania włączono 2 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabelach poniżej:

Tabela 3. PS dotyczący stosowania AZA w leczeniu chorób autoimmunologicznych mięśni i tkanki łącznej

Nazwa	Cel i metodyka
Zhang 2021	<p>Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy było określenie zależności między występowaniem nowotworów złośliwych pozawęzłowych a terapią AZA u chorych na miastenię (myastenia gravis, MG), aby dostarczyć danych do leczenia chorych na MG.</p> <p>W celu zidentyfikowania zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych pozawęzłowych po zastosowaniu azatiopryny u chorych na miastenię gravis dokonano przeglądu retrospektywnych badań oceniających częstość występowania nowotworów pozawęzłowych u chorych na MG leczonych azatiopryną w porównaniu z chorymi na MG nieleczonymi azatiopryną.</p> <p>Spośród tych pięciu badań, 3 badania przeprowadzono w Europie (Włochy, Dania i Serbia). Dwa inne badania przeprowadzono w Azji (Izrael) i Afryce (RPA). Wszystkie pięć badań ostatecznie wybranych do przeglądu było badaniami retrospektywnymi opublikowanymi w języku angielskim. Wszystkie pięć badań było badaniami retrospektywnymi. Liczebność próby wahała się od setek do tysięcy. Dawka i czas stosowania AZA nie były dostępne dla dalszych badań. Lata obserwacji lub pobierania danych wynosiły ponad 3 lata, co miało na celu podniesienie wiarygodności wyników.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki</p> <p>W ogólnej zbiorczej ocenie terapia azatiopryną u chorych na MG nie była istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu wtórnego w porównaniu z chorymi nieleczonymi azatiopryną (OR 1,09; 95% CI, 0,86 do 1,38, p = 0,46). Ocena heterogeniczności wykazała niewielkie zróżnicowanie wyników badań (p = 0,10).</p> <p>Najistotniejszym z ograniczeń jest niewielka liczba uwzględnionych badań. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, zwłaszcza eksperymentalnych, w celu określenia korelacji pomiędzy</p>

	<p>AZA a rakiem wtórnym. Drugim problemem jest okres preskrypcji AZA. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów z MG, którzy kiedykolwiek stosowali AZA. Jednak z obserwacji klinicznych wynika, że krótkotrwałe stosowanie AZA może nie wywoływać raka. Intencją było lepsze poinformowanie chorych o konieczności długotrwałego, a nawet dożywotniego stosowania AZA i obserwacji. Ryzyko może być związane z krótkotrwałym stosowaniem AZA, ponieważ trudno jest zdefiniować ryzyko krótko- i długoterminowe. Istnieje więc pewne prawdopodobieństwo błędu systematycznego. Konieczne są dalsze badania eksperymentalne w celu lepszego określenia bezpiecznej dawki i czasu trwania terapii AZA.</p> <p>Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że u chorych na MG leczonych AZA może wystąpić niewielki wzrost zachorowań na nowotwory wtórne. Ponieważ wynik ten nie był istotny statystycznie, stosowanie azatiopryny jako immunoterapii podtrzymującej jest bezpieczne dla klinicystów. Jednak ze względu na działania niepożądane AZA należy regularnie monitorować jej działania niepożądane i powikłania nowotworowe, a w razie potrzeby dostosować dawkę lub zmienić lek na inny lek immunosupresyjny.</p>
--	---

Tabela 4. PS dotyczący stosowania AZA i CYCL w leczeniu chorób autoimmunologicznych mięśni i tkanki łącznej

Nazwa	Cel i metodyka
Barba 2019	<p>Przeprowadzono metaanalizę w celu oceny skuteczności terapii stosowanych w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (interstitial lung disease, ILD) związanej z idiopatycznym zapaleniem mięśni (idiopathic inflammatory myositis, IIM).</p> <p>Badania zostały wyselekcjonowane na podstawie przeglądu bazy MEDLINE do lipca 2017 roku. Dwóch badaczy niezależnie wyodrębniło dane dotyczące projektu badania, charakterystyki pacjentów, cech klinicznych, leczenia, obserwacji i wyników.</p> <p>Globalne wskaźniki przeżycia i obiektywnie potwierdzona poprawa funkcji płuc zostały wyodrębnione jako główny wynik dla szybko postępującej ILD związanej z IIM (rapidly progressive, RP-ILD) i przewlekłej postaci ILD (chronic, C-ILD), odpowiednio, i połączone przy użyciu średniej ważonej proporcji z modelami efektów stałych lub losowych w przypadku znaczącej heterogeniczności ($I^2 > 50\%$).</p> <p style="text-align: center;">Wyniki</p> <p>Do metaanalizy włączono 27 badań obejmujących 553 pacjentów (mężczyźni: 30,5%, wiek: 53,5±5,5 roku). Ogólnie rzecz biorąc, jakość metodologiczna odnalezionych badań była ograniczona (brak badań kontrolowanych i tylko 2 badania prospektywne). Najliczniej reprezentowanymi podtypami IIM były zapalenie skórno-mięśniowe (40%) i zespół syntetazy anty-tRNA (45%).</p> <p>W C-ILD wskaźniki poprawy funkcjonalnej wynosiły</p> <ul style="list-style-type: none"> • 89,2% (95%CI 82,5-93,6; 7 badań, n=124) dla samych kortykosteroidów, • 80,7% (95%CI 49,6-94; 6 badań, n=38) dla cyklosporyny A, • 64,1% (95%CI 46,3-78. 7; 4 badania, n=32) dla azatiopryny, • 86,2% (95%CI 61,5-96; 2 badania, n=23) dla takrolimusu, • 56,4% (95%CI 44-68,0; 8 badań, n=71) dla cyklofosfamidu, • 76,6% (95%CI 50,4-96,0; 2 badania, n=20) dla rytuksymabu. <p>W RP-ILD wskaźniki przeżycia 3 miesięcy wynosiły</p> <ul style="list-style-type: none"> • 51,7% (95%CI 24,2-78,1; 2 badania, n=11) dla samych kortykosteroidów, • 69,2% (95%CI 55,0-80,5; 8 badań, n=146) dla cyklosporyny A, • 72,4% (95%CI 6,4-99,0; 2 badania, n=16) dla cyklofosfamidu. <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Ograniczenia badania są głównie związane z projektem i heterogenicznością pomiędzy włączonymi badaniami. Ze względu na małą liczbę badań i dostępnych danych nie było możliwe zbadanie heterogeniczności za pomocą metaregresji, ale główne przyczyny tej heterogeniczności są łatwe do zidentyfikowania. Pierwszą przyczyną heterogeniczności jest ogromna zmienność obrazu klinicznego zarówno ILD, jak i IMM. Co więcej, w większości badań stosowano starą klasyfikację IIM, pomimo zaproponowania nowych kryteriów opartych na badaniu histopatologicznym mięśni oraz odkrycia licznych autoprzeciwciał specyficznych dla zapalenia mięśni, w tym anty-MDA5. Zdecydowano się na wyodrębnienie podgrup w zależności od przebiegu klinicznego choroby (C- lub RP-ILD), ponieważ ta dychotomia wydaje się bardziej istotna z punktu widzenia rokowania, ale nie można wykluczyć heterogeniczności w zakresie podłoża IIM, w tym krążących autoprzeciwciał (np. przeciwciała anty-MDA5 częściej związane z RP-ILD). Druga przyczyna heterogeniczności jest prawdopodobnie częściowo związana z różnymi kryteriami oceny skuteczności. W większości badań stosowano jednak złożone kryteria American Thoracic Society ustalone dla postępowania w idiopatycznym włóknieniu płuc, które opierają się na testach czynnościowych i są dokładnie transponowalne do problematyki tego badania. Kolejnym istotnym ograniczeniem jest retrospektywny charakter włączonych badań, obejmujący głównie</p>

	<p>serie nieseryjne. Dostępne były również skąpe dane dotyczące działań niepożądanych występujących w trakcie obserwacji, dlatego trudno jest ustalić stosunek korzyści do ryzyka, zwłaszcza w przypadku C-ILD. Ponadto znaczna liczba badań została wykluczona z analizy z powodu braku danych terapeutycznych, zwłaszcza danych dotyczących równoczesnego leczenia.</p> <p>Podsumowując, powyższe metaanalizy przemawiają za stosowaniem samych kortykosteroidów jako leczenia pierwszego rzutu w C-ILD oraz kortykosteroidów w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu RP-ILD. Konieczne jest przeprowadzenie badań prospektywnych i randomizowanych badań kontrolowanych w celu dokładnego określenia skuteczności tych leków w leczeniu tych ciężkich chorób. Mimo agresywnego leczenia immunosupresyjnego śmiertelność krótkoterminowa w RP-ILD pozostaje wysoka, a chociaż leczenie immunosupresyjne wiąże się z istotną poprawą czynnościową u większości pacjentów z RP-ILD, to wobec braku dobrej jakości dowodów nadal istnieje znaczna niepewność co do najlepszej strategii leczenia.</p>
--	--

Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna

Do opracowania włączono 6 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 5. Przeglądy systematyczne dotyczące stosowania AZA w leczeniu autoimmunologicznych chorób jelit

Nazwa	Cel i metodyka
Both 2021	<p>Badanie przeprowadzono w celu opisać częstość występowania, obrazu klinicznego i aktualnych schematów leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit (NZJ, inflammatory bowel disease, IBD) u pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (primary immunodeficiency Disorders, PID).</p> <p>Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w celu zidentyfikowania wszystkich manuskryptów opisujących IBD w PID. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 27 października 2020 roku. Nie ograniczono wyszukiwania do określonego przedziału czasowego lub metodyki badania. Wykorzystano następujące bazy danych: Embase, Medline (Ovid), Web-of- Science Core Collection, Cochrane Central i Google Scholar, stosując określone ciągi wyszukiwania dla każdej bazy danych. Rozpoznanie IBD musiało być potwierdzone biopsją. Artykuły musiały być oryginalne, pełnotekstowe, napisane w języku angielskim.</p>
	Wyniki
	<p>Zidentyfikowano 838 artykułów, z których 36 włączono do przeglądu. Częstość występowania IBD w PID waha się od 3,4% do 61,2%, w zależności od podłoża PID. Biegunka i ból brzucha były zgłaszane odpowiednio u 64,3% i 52,4% pacjentów. Owrzodzenie jelita grubego było najczęstszym wynikiem badania endoskopowego, a zapalenie krypt, ziarniniaki, owrzodzenia i nacieki neutrofilowe/limfocytarne były najczęściej opisywanymi nieprawidłowościami histopatologicznymi.</p> <p>Opisane schematy leczenia obejmowały doustne glikokortykosteroidy i inne doustne leki immunosupresyjne, w tym mesalazynę, azatioprynę i cyklosporynę, co prowadziło do poprawy stanu klinicznego u większości chorych. Zidentyfikowano dwunastu chorych stosujących azatioprynę (u trzech chorych nastąpiła poprawa), sześciu chorych stosujących cyklosporynę (u jednego chorego nastąpiła poprawa) i trzech chorych stosujących 6-merkaptopurynę (u jednego chorego nastąpiła poprawa). W przypadku niepowodzenia leczenia rozważane były terapie biologiczne, w tym blokery TNF- α.</p> <p><u>Ograniczenia</u> Ten przegląd systematyczny ma mocne strony i ograniczenia. Poprzednie przeglądy koncentrowały się na częstości występowania, objawach lub odpowiedzi na leczenie w podgrupach pacjentów z PID. Brakowało przeglądu obejmującego częstość występowania, objawy kliniczne i schematy leczenia IBD w PID. Niniejszy przegląd systematyczny jest, zgodnie z najlepszą wiedzą autorów, pierwszym przeglądem oceniającym częstość występowania, obraz kliniczny i leczenie IBD u pacjentów z PID. Jednym z ograniczeń jest ograniczona liczba badań kohortowych na ten temat. W związku z tym trudno było ocenić częstość występowania IBD u pacjentów z PID. Ponadto trudno było ocenić, które leczenie prowadzi do najlepszego wyniku, ponieważ nie były one oceniane w dużej grupie pacjentów. Innym ograniczeniem jest to, że większość badań nie określała czasu trwania leczenia, dlatego nie uwzględniono czasu trwania leczenia w wynikach. Ponadto, większość badań opisujących określone leczenie nie opisywała efektów poprzednich schematów leczenia, z których pacjent mógł również skorzystać. Co więcej, może być tak, że u niektórych pacjentów akceptowano minimalną aktywność</p>

	<p>choroby i nie stosowano leczenia, a remisja nie została osiągnięta, ponieważ nie zawsze było to wyraźnie raportowane. Dlatego w przeglądzie użyto terminu poprawa zamiast remisji. Ponadto w przeglądzie nie uwzględniono interwencji chirurgicznych, ponieważ w większości badań brakowało szczegółowych informacji na ten temat. Ponadto, prawie wszystkie badania były retrospektywne i z tego względu nie miały odpowiedniej mocy.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Damião 2019	<p>Celem było zbadanie skuteczności terapii konwencjonalnej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich postaci chorób zapalnych jelit (moderate to severe inflammatory bowel syndrome, MS-IBD), obejmujące wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ulcerative colitis) oraz chorobę Crohna (Crohn's disease, ChLC).</p> <p>Terapia konwencjonalna obejmowała kortykosteroidy (prednizon, hydrokortyzon, budezonid, prednizolon, deksametazon), pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) (mesalazyna i sulfasalazyna) oraz leki immunosupresyjne (AZA, MTX, mykofenolan, cyklosporyna, takrolimus, 6-MP – 6 merkaptopuryna). Badania oceniające utrzymanie remisji w chorobie w fazie remisji uznawano za kwalifikujące się do badania tylko wtedy, gdy przedstawiały informacje o nasileniu choroby przed okresem remisji.</p>
	<p style="text-align: center;">Wyniki</p> <p>Przegląd systematyczny bez ograniczeń czasowych przeprowadzono w lipcu 2017 roku za pośrednictwem baz danych Cochrane Collaboration, MEDLINE i LILACS. Kryteria włączenia obejmowały metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i case-control dotyczące terapii konwencjonalnej u dorosłych pacjentów z SM-IBD, w tym z chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG). Za leczenie konwencjonalne uznano kortykosteroidy (prednizon, hydrokortyzon, budezonid, prednizolon, deksametazon), pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) (mesalazyna i sulfasalazyna) oraz leki immunosupresyjne [azatiopryna (AZA), metotreksat (MTX), mykofenolan, cyklosporyna, takrolimus, 6-merkaptopuryna (6-MP)]. Kryteriami wyłączenia były: wielkość próby poniżej 50; przeglądy narracyjne; specyficzne subpopulacje (np. kobiety w ciąży, choroby współistniejące); badania dotyczące pooperacyjnego IBD; oraz języki inne niż angielski, hiszpański, francuski lub portugalski. Pierwszorzędownymi miarami wyników były: remisja kliniczna (indukcja lub podtrzymanie), odpowiedź kliniczna i gojenie się błony śluzowej. Jako wyniki drugorzędowe analizowano kalprotektynę kałową, hospitalizację, zgon i operacje. Jakość dowodów została oceniona przy użyciu kryteriów Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Strategia wyszukiwania pozwoliła na zidentyfikowanie 1995 cytowań, z których 27 uznano za kwalifikujące się do badania (7 metaanaliz, 20 badań indywidualnych).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja remisji klinicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna: W badaniu Chande i wsp, AZA i 6-MP nie wykazały przewagi nad placebo [(RR): 1,23; 95% przedział ufności (CI): 0,97-1,55], MTX (RR: 1,13; 95%CI: 0,85-1,49) lub 5-ASA (RR: 1,24; 95%CI: 0,80-1,91). • Indukcja remisji klinicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: Chande i wsp, oceniali MTX versus placebo (RR: 0,96; 95%CI: 0,58-1,59), 6-MP (RR: 0,74; 95%CI: 0,43-1,29) oraz 5-ASA (RR: 2,33; 95%CI: 0,66-3,64) w UC, nie stwierdzając istotnej statystycznie różnicy. Baumgart i wsp. oraz Lasa i wsp. wykazali przewagę liczbową takrolimusu nad placebo w indukcji remisji klinicznej w WZJG [iloraz szans (OR): 2,27; 95%CI: 0,35-14,75; RR: 0,91; 95%CI: 0,82-1,00, odpowiednio], ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej ze względu na małą liczbę włączonych pacjentów. • Utrzymanie remisji klinicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna: Nie znaleziono metaanalizy dotyczącej utrzymania remisji klinicznej w ChLC. • Utrzymanie remisji klinicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: Tylko jedna metaanaliza spełniała kryteria kwalifikacji do badania dotyczącego podtrzymania remisji klinicznej, a analiza ta nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy MTX a placebo (RR: 0,64; 95%CI: 0,28-1,45), 5-ASA (RR: 1,12; 95%CI: 0,06-20,71) lub 6-MP (RR: 0,22; 95%CI: 0,03- 1,45) w UC. • Indukcja odpowiedzi klinicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna: Indukcja odpowiedzi klinicznej była oceniana w CD dla AZA i 6-MP; żaden z nich nie wykazał przewagi nad placebo (RR: 1,26; 95%CI: 0,98-1,62). • Jeśli chodzi o wyniki drugorzędowe, w żadnej metaanalizie nie oceniano kalprotektyny w stolcu, hospitalizacji ani zgonu. Odnaleziono dwie metaanalizy oceniające częstość kolektomii w przypadku stosowania takrolimusu i cyklosporyny w WZJG. Większość z dwudziestu pojedynczych badań zawierała dowody o niskiej lub bardzo niskiej jakości. • Indukcja odpowiedzi klinicznej we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: Komaki i wsp., Baumgart i wsp. oraz Lasa i wsp. wykazali wyższość takrolimusu nad placebo w zakresie odpowiedzi klinicznej w UC (odpowiednio RR: 4,61; 95%CI: 2,09-10,17; OR: 8,66; 95%CI: 1,79-42,00; RR: 0,58; 95%CI: 0,45-0,73). Narula i wsp. porównali IFX z cyklosporyną u chorych na

	<p>WZJG. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej dla cyklosporyny i IFX wyniosły 41,7% vs 43,8% w RCT i 55,4% vs 74,8% w badaniach innych niż RCT (OR: 2,96; 95%CI: 2,12-4,14).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego: Nie znaleziono meta-analizy dotyczącej utrzymania odpowiedzi klinicznej w CD lub UC. • Gojenie się błony śluzowej: W przypadku indukcji gojenia się błony śluzowej w UC, jedna metaanaliza wykazała korzystny wskaźnik gojenia się błony śluzowej przy zastosowaniu takrolimusu w porównaniu z placebo (RR: 0,59; 95%CI: 0,46- 0,74) w 12-tygodniowej obserwacji. W porównaniu z IFX w CD, AZA nie była korzystna dla indukcji gojenia błony śluzowej w okresie obserwacji 26 tyg. <p>Ograniczenia</p> <p>Głównymi ograniczeniami tego badania są: szeroki zakres kwalifikowanych leków, znaczna liczba wyników oraz różnorodność sposobów pomiaru tych punktów końcowych. W poszczególnych badaniach stosuje się kilka instrumentów do pomiaru aktywności klinicznej choroby w CD (CD Activity Index, Harvey Bradshaw Index, Van Hess lub Dutch Index, Therapeutic Goals Score, International Organization of Inflammatory Bowel-Disease-Oxford Index) oraz do oceny i pomiaru endoskopowej odpowiedzi na leczenie (CD Endoscopic Index of Severity, Rutgeerts Endoscopic Index)[54]. W przypadku WZJG instrumentami służącymi do pomiaru aktywności klinicznej choroby są Truelove i Witts Score, Lichtiger Score, Powell-Tuck Index, Clinical Activity Index, Mayo Score, Sutherland Index, Physician Global Assessment. Narzędzia te zazwyczaj obejmują pomiary częstości oddawania stolca, obecności krwi, wyników badań endoskopowych, bólu brzucha i objawów żołądkowo-jelitowych, wyników badań laboratoryjnych, objawów pozajelitowych, temperatury, globalnej oceny lekarza i oceny funkcjonalnej pacjenta[54]. Aby ominąć problem różnorodności narzędzi do oceny nasilenia choroby na poziomie podstawowym i oceny odpowiedzi na leczenie, zastosowaliśmy indeksy i definicje używane w poszczególnych badaniach.</p> <p>Podsumowując, istnieje niewiele badań oceniających obiektywne wyniki w MS-IBD przy zastosowaniu konwencjonalnej terapii, zwłaszcza w odniesieniu do utrzymania remisji, gojenia się błon śluzowych i kalprotektyny kałowej. Dodatkowo, jakość istniejących badań jest w większości bardzo niska lub niska. Ponieważ terapie konwencjonalne są zwykle głównym sposobem leczenia MS-IBD, konieczne jest przeprowadzenie solidnych badań w celu zwiększenia dowodów na ich skuteczność, ponieważ są one obecnie przepisywane wielu pacjentom z IBD.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Gjuladin-Hellon 2019 2020	<p>Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogów puryn (AZA i 6-Merkaptopuryny, 6-MP) w podtrzymywaniu chirurgicznie indukowanej remisji w ChLC.</p> <p>Przeszukano PubMed, MEDLINE, Embase, CENTRAL i Cochrane IBD Group Specialized Register od początku do 26 lipca 2018 roku (i od początku do 31 lipca 2019 roku). Ponadto przeszukano listy referencyjne wszystkich włączonych badań i odpowiednich przeglądów, postępowań konferencyjnych i rejestrów badań.</p> <p>Kryteria selekcji obejmowały randomizowane badania kontrolowane (RCT) o czasie trwania co najmniej trzech miesięcy, które obejmowały dorosłych i dzieci z chirurgicznie indukowaną remisją CD i porównywały AZA lub 6-MP do braku leczenia, placebo lub jakiegokolwiek innej aktywnej interwencji, były brane pod uwagę przy włączaniu.</p> <p>Wyniki i ograniczenia</p> <p>Włączono 10 RCT z łączną liczbą 928 uczestników. Uczestnikami badania byli dorośli rekrutowani z klinik uniwersyteckich i szpitali gastroenterologicznych, którzy otrzymywali interwencje po operacji przez okres od 12 do 36 miesięcy. Większość uczestników badania była rekrutowana w okresie krótszym niż trzy miesiące po operacji, z wyjątkiem jednego badania, w którym uczestnicy byli rekrutowani w okresie od 6 do 24 miesięcy po operacji. Jedno badanie oceniono jako obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego, sześć badań oceniono jako obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, a trzy jako obarczone niejasnym ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>Istnieją umiarkowanie pewne dowody na to, że analogi puryn są skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotom klinicznym niż placebo. W okresie od 12 do 36 miesięcy nawrót choroby wystąpił u 51% (109/215) uczestników otrzymujących AZA/6-MP w porównaniu z 64% (124/193) uczestników otrzymujących placebo (RR 0,79; 95% CI 0,67 do 0,92; 408 uczestników; 3 badania; I2 = 0%; dowody o umiarkowanej pewności). Pewność dowodów dotyczących skuteczności AZA lub 6-MP w utrzymaniu pooperacyjnej remisji klinicznej w porównaniu ze związkami 5-ASA była niska. W okresie od 12 do 24 miesięcy nawrót choroby wystąpił u 64% (113/177) uczestników stosujących analogi puryn w porównaniu z 59% (101/170) uczestników stosujących 5-ASA (RR 1,05; 95% CI 0,89 do 1,24; 347 uczestników; 4 badania; I2 = 8%; dowody o małej pewności). Pewność dowodów na to, że analogi puryn są gorsze w zapobieganiu pooperacyjnym nawrotom klinicznym w porównaniu z lekami przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (anty-TNF-α) była bardzo niska. W okresie od 12 do 24 miesięcy nawrót</p>

	<p>choroby wystąpił u 43% (29/67) uczestników otrzymujących AZA w porównaniu z 14% (10/72) uczestników otrzymujących anty-TNF-α (RR 2,89; 95% CI 1,50 do 5,57; 139 uczestników; 3 badania; I2 = 0%; dowody o bardzo małej pewności).</p> <p>Wpływ związków analogów purynowych na AE w porównaniu z placebo lub jakimkolwiek aktywnym leczeniem był niepewny, ponieważ jakość dowodów wahała się od bardzo niskiej do niskiej. Po 12 do 24 miesiącach u 14% (12/87) uczestników stosujących analogi puryn wystąpiły AE w porównaniu z 10% (8/81) uczestników otrzymujących placebo (RR 1,36; 95% CI 0,57 do 3,27; 168 uczestników; 2 badania; I2 = 0%; dowody o małej pewności). Wpływ analogów puryn na AE w porównaniu z lekami z grupy 5-ASA był niepewny. Po 12 do 24 miesiącach, 41% (73/176) uczestników stosujących analogi puryn miało AE w porównaniu do 47% (81/171) uczestników stosujących 5-ASA (RR 0,89; 95% CI 0,74 do 1,07; 346 uczestników; 4 badania; I2 = 15%; dowody o małej pewności). Wpływ analogów puryn na AE w porównaniu z lekami przeciw TNF-α był niepewny. W okresie od 12 do 24 miesięcy, 57% (32/56) uczestników stosujących AZA miało AE w porównaniu do 51% (31/61) uczestników stosujących anty-TNF-α (RR 1,13; 95% CI 0,83 do 1,53; 117 uczestników; 2 badania; I2 = 0%; dowody o niskiej pewności). U uczestników stosujących analogi puryn częściej niż u uczestników stosujących 5-ASA występowały SAE (RR 3,39, 95% CI 1,26 do 9,13, 311 uczestników; 3 badania; I2 = 9%; dowody o bardzo małej pewności) lub wycofanie się z badania z powodu AE (RR 2,21, 95% CI 1,28 do 3,81; 425 uczestników; 5 badań; I2 = 0%; dowody o małej pewności). Powszechnie zgłaszane AE we wszystkich badaniach obejmowały leukopenię, artralgię, ból brzucha lub ciężką nietolerancję w nadbrzuszu, podwyższone enzymy wątrobowe, nudności i wymioty, zapalenie trzustki, niedokrwistość, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i wzdęcia.</p> <p>Umiarkowanie pewne dowody sugerują, że AZA i 6-MP mogą być lepsze od placebo w utrzymaniu chirurgicznie indukowanej remisji u uczestników z ChLC. Nie stwierdzono wyraźnej różnicy w liczbie nawrotów klinicznych, gdy analogi puryn porównywano z lekami 5-ASA, jednak jest to oparte na dowodach o małej pewności. Istniały dowody o bardzo niskim stopniu pewności, że AZA i 6-MP częściej powodują więcej poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) i wycofań z powodu AE (niski stopień pewności) w porównaniu z lekami z grupy 5-ASA. Dowody o bardzo niskiej pewności sugerują, że analogi puryn mogą być gorsze od leków anty-TNF-α, jednak nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Uzasadnione jest prowadzenie dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania AZA i 6-MP w porównaniu z innymi aktywnymi lekami w chirurgicznie indukowanej remisji ChLC.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Huang 2020	<p>Celem pracy było przeprowadzenie metaanalizy oceniającej ryzyko wystąpienia raka skóry obejmującego czerniaka (melanoma skin cancer, MSC) i raka skóry niebędącego czerniakiem (nonmelanoma skin cancer, NMSC) u chorych na zapalne choroby jelit (IBD, Inflammatory bowel disease) leczonych tiopurynami.</p> <p>Do oceny jakości badań zastosowano skalę Newcastle-Ottawa (NOS).¹² Każde badanie oceniano pod względem trzech aspektów, uzyskując maksymalnie 9 punktów: 4 za selekcję, 2 za porównywalność i 3 za wyniki. Badania z wynikiem NOS wynoszącym 0-3 punkty uznawano za niską jakość, 4-6 punktów za umiarkowaną jakość, a 7-9 punktów za wysoką jakość.</p> <p>Na podstawie oceny jakości NOS 12 badań kohortowych charakteryzowało się wysoką jakością (dwa badania uzyskały 9 punktów, siedem badań - 8 punktów, a trzy badania - 7 punktów), a jedno umiarkowaną jakością (jedno badanie - 6 punktów).</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>Do badania włączono 13 badań obejmujących 149 198 uczestników. Wyniki sugerowały, że tiopuryny istotnie zwiększały ryzyko wystąpienia raka skóry ogółem u chorych na IBD (RR = 1,80, 95% przedział ufności [CI] 1,14-2,87, P = 0,013), wśród których NMSC wykazywał nadmierne ryzyko związane ze stosowaniem tiopuryn (efekty losowe: RR = 1,88, 95% CI 1,48-2,38, P < 0,001), natomiast nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka w przypadku raka skóry o typie czerniaka (efekty losowe: RR = 1,22, 95% CI 0,90-1,65, P = 0,206). Analiza podgrup dotycząca wielkości próby i rozkładu geograficznego w raku skóry oraz czasu trwania obserwacji w NMSC osiągnęła istotność statystyczną, podczas gdy inne podgrupy nie wykazały istotności.</p> <p>Zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry w populacji chorych na IBD było związane ze stosowaniem tiopuryn w zagnieżdżonych badaniach kliniczno-kontrolnych (RR = 2,17, 95% CI 1,24-3,80, P = 0,007) oraz w badaniach kohortowych (RR = 1,77, 95% CI 1,05-2,98, P = 0,031, Q = 32,75, P dla heterogeniczności < 0,001, I2 = 72,5%). Ogólnie, RR=1,80 (95% CI 1,14-2,87, P = 0,013, Q = 36,13, P dla heterogeniczności < 0,001, I2 = 72,3%).</p> <p>W celu zbadania potencjalnych źródeł heterogeniczności przeprowadzono analizy podgrup. W przypadku ryzyka wystąpienia nowotworów skóry ogółem u chorych na IBD leczonych tiopurynami, stwierdzono istotny efekt rakotwórczy leczenia tiopurynami u chorych na IBD, gdy wynikiem badania był NMSC (RR = 2,71, 95% CI 1,41-5,23, P = 0,003). Nie stwierdzono natomiast rakotwórczego działania tiopuryn, gdy wynikiem leczenia był rak skóry (RR = 1,05, 95% CI 0,85-1,30, P = 0,654) oraz gdy czas leczenia tiopurynami był dłuższy niż 1 rok (RR = 1,04, 95% CI 0,84-1,29, P = 0,726). Poza tym</p>

	<p>kancerogeny wpływ leczenia tiopurynami występował w badaniach przeprowadzonych w Afryce (RR = 5,10, 95% CI 1,12-23,22, P = 0,035).</p> <p>Jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia NMSC u chorych na IBD leczonych tiopurynami, stwierdzono, że tiopuryny wiązały się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia NMSC w badaniach (średnia/mediana okresu obserwacji powyżej 8 lat [RR = 1,85, 95% CI 1,29-2,65, P = 0,001]) przeprowadzonych w Ameryce Północnej (RR = 1,78, 95% CI 1,52-2,09, P < 0,001) i w Afryce (RR = 5,10, 95% CI 1,12-23,22, P = 0,035).</p> <p>Jeśli chodzi o ryzyko MSC u pacjentów z IBD leczonych tiopurynami, nie stwierdzono istotności statystycznej w żadnej podgrupie.</p> <p>Ekspozycja na tiopuryny u pacjentów z IBD wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka skóry. U tych chorych zaleca się rutynowe badania przesiewowe skóry i codzienną praktykę ochronną.</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Mocne strony tej metaanalizy należy zestawiać z pewnymi ograniczeniami. Wobec rosnących obaw wyrażanych przez pacjentów i klinicystów dotyczących niekorzystnego wpływu terapii na IBD oraz lęku przed rozwojem raka, które wywołują silny stres emocjonalny związany z ich stosowaniem, badanie przyczynia się do dalszego wyjaśnienia tej kwestii poprzez przedstawienie szerszego spojrzenia w połączeniu z innymi badaniami dotyczącymi tego samego tematu. Podsumowując, przewiduje się, że niniejsze badanie pomoże zidentyfikować ryzyko rozwoju nowotworów skóry podczas stosowania leków immunosupresyjnych u pacjentów z IBD oraz zwiększy świadomość zarówno klinicystów, jak i pacjentów z IBD. Ponadto warto zwrócić uwagę, że strategie profilaktyczne powinny być włączone do codziennych czynności wykonywanych w populacji chorych na IBD. Ponadto zaleca się rutynowe badania przesiewowe skóry i poradnictwo w tym zakresie.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Rui 2021	<p>Przeprowadzono metaanalizę sieciową w celu porównania skuteczności terapii indukujących i podtrzymujących remisję, w tym leków przeciwzapalnych, immunosupresyjnych, steroidów, leków anty-TNF, anty-α4β7 integryny, anty-alfa-4 integryny i anty-interleukiny 12/23 lub ich kombinacji u dorosłych pacjentów z ChLC.</p> <p>Do badania włączono wszystkie randomizowane badania kontrolowane, w których oceniano leczenie (mesalazyna, budezonid, azatiopryna, sulfasalazyna (SSZ), ewerolimus (EVE), olsalazyna (OLS), merkaptopuryna, metotreksat, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, wedolizumab, ustekinumab, natalizumab) w monoterapii lub w skojarzeniu u dorosłych pacjentów z ChLC. Do badania włączono badania oceniające indukcję remisji lekami niebiologicznymi i biologicznymi w okresie od 2 do 18 tygodni. Włączono badania oceniające podtrzymanie remisji o czasie trwania co najmniej 24 tygodni. Wykluczono badania, w których badano wyłącznie pacjentów pediatrycznych lub pooperacyjnych oraz badania bez ustalonego sposobu leczenia (np. standard opieki). Wykluczono również badania oceniające wyłącznie przetokę w ChLC oraz badania, w których jako wynik nie podawano wyraźnej remisji.</p> <p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p>Do analizy włączono 54 randomizowane badania kontrolowane. W indukcji remisji w leczeniu pierwszej linii skuteczniejsze od placebo były: azatiopryna (OR, 3,5; 95% CrI, 1,4-8,9), infliksymab (OR, 4,1; 95% CrI, 1,2-16,0), infliksymab + azatiopryna (OR, 7,0; 95% CrI, 1,2-41,0) oraz infliksymab + metotreksat (OR, 7,8; 95% CrI, 1,2-65,0). W terapii drugiej linii adalimumab wykazywał przewagę nad placebo, ale zakres SD był szeroki. W leczeniu podtrzymującym remisję adalimumab (OR, 2,24; 95% CrI, 1,17-4,76) i azatiopryna (OR, 2,05; 95% CrI, 1,14-3,96) były skuteczniejsze niż placebo. Adalimumab (OR, 0,56; 95% CrI, 0,27-1,2), budezonid (OR, 0,63; 95% CrI, 0,26-1,6) i natalizumab (OR, 0,65; 95% CrI, 0,30-1,4) były związane z mniejszym ryzykiem wycofania się z badania w porównaniu z placebo.</p> <p>W indukcji remisji w terapii pierwszego rzutu skuteczniejsze były: azatiopryna, infliksymab oraz infliksymab + azatiopryna. W terapii drugiej linii skuteczniejszy był adalimumab, ale należy go interpretować ostrożnie. W leczeniu podtrzymującym remisję skuteczniejsze były adalimumab i azatiopryna. Ponadto adalimumab, budezonid i natalizumab charakteryzowały się mniejszą liczbą odstawień. Leki biologiczne nie zawsze wykazywały przewagę względem leków niebiologicznych i mogą stanowić wartość dodaną w różnych stanach ChLC wymagających takiego leczenia.</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Ze względu na brak badań typu head-to-head i opieranie się jedynie na dowodach pośrednich (takich jak NTZ i ADA) uzyskano szerokie 95% przedziały ufności. Ponadto, w analizie niespójności z podziałem na węzły, wyniki bezpośredniego i pośredniego porównania mesalazyny z 6 merkaptopuryną i 6 merkaptopuryny z placebo były znacząco różne, co wskazywało, że w przypadku indukcji remisji wynik dotyczący 6 merkaptopuryny był wątpliwy. Innym problemem związanym z metaanalizą sieciową była heterogeniczność między badaniami, związana z kryteriami włączenia pacjentów, ryzykiem błędu</p>

	<p>systematycznego, ciężkością choroby. Chociaż podzielono najważniejsze czynniki na podgrupy, mogliśmy wykonać tylko analizę opisową w tabeli charakterystyki dla innych heterogeniczności. Wreszcie, ponieważ metaanaliza była oparta na badaniach klinicznych head-to-head, zarówno dawkowanie, jak i zgodność różniły się do pewnego stopnia w porównaniu do praktyki klinicznej. Także, różne strategie leczenia ChLC, takie jak podejście top-down i podejście step-up, nie mogły być porównywane.</p>
Nazwa	Cel i metodyka
Singh 2021	<p>Celem była ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Dokonalno przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej randomizowanych badań kontrolowanych fazy 2 i fazy 3 przeprowadzonych u dorosłych (≥ 18 lat) z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] 220-450) leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów (TNF), antyintegryną, antyinterleukiną (IL)-12 i IL-23p40 lub anty-IL23p19, w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, jako lekiem biologicznym pierwszego rzutu lub po wcześniejszej ekspozycji na lek biologiczny, w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem. Minimalny czas trwania terapii wynosił 14 dni w przypadku badań opisujących indukcję remisji w aktywnej chorobie i 22 tygodnie w przypadku badań opisujących podtrzymanie remisji. Przeszukano Medline, EMBASE, Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, materiały konferencyjne, rejestry badań i niepublikowane dane od momentu rozpoczęcia do 3 czerwca 2021 roku, bez ograniczeń językowych. Sumaryczne oszacowania pierwotnych i wtórnych wyników zostały zaczerpnięte z opublikowanych raportów; nie poszukiwano danych na poziomie poszczególnych pacjentów.</p> <p>Pierwszorzędownym punktem końcowym była indukcja remisji klinicznej u pacjentów z aktywną chorobą (CDAI < 150) i utrzymanie remisji u pacjentów z odpowiedzią na terapię indukcyjną, a dane uzyskano z opublikowanych raportów. Przeprowadzono metaanalizę sieciową z wieloczynnikową meta-regresją efektów losowych w modelu spójności, a rankingi oparto na wartościach powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu (surface under the cumulative ranking, SUCRA).</p>
	Wyniki
	<p>W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania uzyskano 18 382 cytowań, z czego do włączenia zakwalifikowano 31 badań. Na podstawie 15 randomizowanych badań kontrolowanych obejmujących 2931 pacjentów biologicznie nieaktywnych stwierdzono, że monoterapia infliksymabem (iloraz szans [OR] 4,53 [95% CI 1,49;13,79]), infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną (7,49 [2,04;27,49]) adalimumab (3,01 [1,25;7,27]) i ustekinumab (2,63 [1,10;6,28]) wiązały się z istotnie większą szansą na uzyskanie remisji w porównaniu z certolizumabem pegol (wszystkie z umiarkowaną pewnością); terapia skojarzona infliksymabem i azatiopryną również wiązała się z istotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania remisji niż w przypadku wedolizumabu (3,76 [1,01;14,03]; niski poziom ufności). Na podstawie 10 RCT obejmujących 2479 pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na leki biologiczne, adalimumab po utracie odpowiedzi na infliksymab (OR 2,82 [95% CI: 1,20;6,62]; niski poziom ufności) i risankizumab (2,10 [1,12;3,92]; umiarkowany poziom ufności) wiązały się z większym prawdopodobieństwem indukcji remisji niż wedolizumab. W badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego nie zaobserwowano różnic pomiędzy aktywnymi interwencjami.</p> <p>Chociaż wybór leczenia biologicznego u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna musi być indywidualny dla każdego pacjenta, to analiza ta sugeruje, że infliksymab z azatiopryną lub adalimumab mogą być preferowane jako terapia pierwszego rzutu, a adalimumab (po utracie odpowiedzi na infliksymab) lub risankizumab mogą być preferowane jako terapia drugiego rzutu, w celu indukcji remisji klinicznej.</p> <p><u>Ograniczenia</u> Większość badań charakteryzowała się niskim lub niepewnym ryzykiem błędu systematycznego.</p>

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

Do opracowania włączono 1 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 6. PS dotyczący stosowania AZA w leczeniu autoimmunologicznych chorób wątroby

Nazwa	Cel i metodyka
Durazzo 2019	<p>Celem była systematyczna ocena dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia autoimmunologicznego zapalenia wątroby (autoimmune hepatitis, AIH) u osób starszych.</p> <p>Poszukiwano badań dotyczących leczenia indukcyjnego AIH u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 60 lat) przeprowadzono elektroniczne badanie (bazy PubMed, EMBASE i Cochrane Library) do lutego 2019 roku. Kwalifikujące się badania wybrano po weryfikacji tytułów i abstraktów, a następnie po krytycznej ocenie pełnych tekstów. Po ocenie ryzyka błędu systematycznego, dane dotyczące projektów badań, interwencji i wyników zostały wyodrębnione i włączone do przeglądu.</p> <p>Badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Preferred Items for Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Protokół badania nie został zarejestrowany.</p> <p>Wszystkie wybrane badania były nierandomizowanymi badaniami interwencyjnymi, dlatego jakość badań oceniano przy użyciu skali Risk of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I).</p>
	Wyniki i ograniczenia
	<p>Spośród 1736 prac wyselekcjonowano 15 badań. Spośród nich wykluczono osiem badań z powodu krytycznego ryzyka błędu systematycznego. Pozostałe siedem badań objęło 789 pacjentów, z których 239 było w starszym wieku. U większości pacjentów (87,6%) leczeniem pierwszego rzutu były steroidy, w monoterapii lub w połączeniu z azatiopryną, a tylko w jednym badaniu analizowano wpływ skojarzonej terapii steroidami i mykofenolanem mofetylu (MMF).</p> <p>U osób w podeszłym wieku standardowa terapia steroidami w monoterapii lub w skojarzeniu z AZA, spowodowała remisję u 119 spośród 151 pacjentów. W badaniach Granito i wsp. oraz Al-Chalabi i wsp. odsetek remisji wynosił odpowiednio 90% i 95%. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji u osób starszych było podobne do obserwowanego w innych grupach wiekowych. Niepowodzenie leczenia występowało rzadziej u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi (Czaja i wsp.: 9,1% vs 28,2%, $P = 0,041$; Zhang i wsp.: 5% vs 24%, $P = 0,03$). W badaniu Zachou i wsp. leczenie steroidem w skojarzeniu z MMF pozwoliło uzyskać większy odsetek całkowitych odpowiedzi niż standardowe leczenie steroidem w skojarzeniu z AZA, niezależnie od wieku.</p> <p>W badaniach Czaja i wsp. oraz Zhang i wsp. odsetek odpowiedzi na leczenie był podobny, mimo odmiennego pochodzenia etnicznego badanych populacji (pacjenci rasy kaukaskiej vs chińscy). Natomiast w badaniu Schramm i wsp. zaobserwowano wyższy odsetek odpowiedzi u pacjentów rasy kaukaskiej. W pozostałych badaniach nie podano informacji o pochodzeniu etnicznym pacjentów.</p> <p>Tylko w kilku badaniach opisywano częstość nawrotów choroby podczas zmniejszania dawki steroidów lub wkrótce po ich odstawieniu. W badaniu Al-Chalabi i wsp. częstość nawrotów była większa u młodszych pacjentów niż u starszych (70% vs 42%, $P = 0,002$). Podobną tendencję zaobserwowano w badaniach Granito i wsp. oraz Schramm i wsp. choć nie osiągnęła ona istotności statystycznej. Natomiast w badaniu Czai i wsp. nie zaobserwowano różnicy w częstości nawrotów między starszymi i młodszymi pacjentami. U chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym remisję obserwowano u 17 z 34 pacjentów (50%), ale nie podano danych stratyfikowanych ze względu na wiek.</p> <p>Standardowa terapia była skuteczna w indukowaniu remisji u osób starszych. Ponadto, niepowodzenie leczenia i nawroty choroby występowały rzadziej u osób starszych niż u osób młodszych.</p> <p>Leczenie AIH u pacjentów w podeszłym wieku stanowi wyzwanie. Ten przegląd systematyczny potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo standardowego leczenia indukcyjnego AIH u osób w podeszłym wieku. Dostępne dowody są niewystarczające, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski dotyczące wpływu nowych metod leczenia AIH u osób w podeszłym wieku.</p> <p>Ograniczenia</p> <p>Wielkość próby uwzględnionych badań była niewielka, a jakość badań stosunkowo niska. Ponadto badania były heterogenne pod względem kryteriów diagnostycznych AIH, definicji wyników, klasyfikacji klastrów, ciężkości choroby i chorób współistniejących. Wreszcie, nie dysponowano danymi dotyczącymi pacjentów w podeszłym wieku w różnych podgrupach wiekowych.</p>

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

Do opracowania włączono 1 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 7. PS dotyczący stosowania AZA w leczeniu autoimmunologicznych chorób tarczycy

Nazwa	Cel i metodyka
Zhou 2020	<p>Celem było przedstawienie ogólnego profilu skuteczności i tolerancji różnych interwencji w aktywnej i umiarkowanej do ciężkiej oftalmopatii Gravesa (GO).</p> <p>Do PS włączono trzydzieści trzy badania z udziałem 1846 pacjentów z GO, spośród 615 odnalezionych publikacji. Przeprowadzono metaanalizę sieciową. Pierwszorzędowym PK była skuteczność, a drugorzędowym - tolerancja (przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych).</p>
	Wyniki i ograniczenia
	<p><u>Ocena skuteczności</u></p> <p>Radioterapia oczodołu (ORT) plus dożylny glikokortykoidy (IVGC) (OR 27,11; 95% CI 4,57 do 160,92), mykofenolan mofetylu (MMF) (24,40, 95% CI 5,28 do 112,67), doustne glikokortykoidy (OGC) plus cyklosporyna (20,22, 95% CI 1,60 do 255,20), IVGC plus MMF (12,08, 95% CI 2,96 do 49,35), teprotumumab (8,92, 95% CI 2,51 do 31,77), ORT plus OGC (4,88, 95% CI 1,25 do 19,06), rytuksymab (RTX) (4,85, 95% CI 1,18 do 19,86), analogi somatostatyny (4,23, 95% CI 1,60 do 11,16), OGC plus azatiopryna (AzA) (5,77, 95% CI 1,17 do 28,47) i IVGC (4,96, 95% CI 1,96 do 12,55) wykazały istotnie lepszą poprawę niż brak leczenia. ORT plus IVGC zajęły pierwsze miejsce, a następnie MMF. W badaniach dotyczących RTX zaobserwowano dużą heterogenność i znaczną lokalną niespójność. Wyniki analiz wrażliwości były podobne do wyników analizy głównej.</p>
	<p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <p>W odniesieniu do tolerancji, globalna niespójność ($p=0,9997$) i lokalna niespójność według metody podziału węzłów nie były istotne. OGC plus AzA były znamienne gorzej tolerowane niż brak leczenia.</p> <p>Nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego najlepszego leczenia, ponieważ większość dowodów oceniono jako niskiej lub bardzo niskiej jakości zgodnie z ramami Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations. W celu potwierdzenia tych wyników i zbadania potencjalnych moderatorów konieczne jest przeprowadzenie dużych RCT i metaanaliz danych dotyczących poszczególnych terapii.</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Po pierwsze, liczba włączonych badań była ograniczona i stosowano wiele rodzajów interwencji, dlatego też tylko niewielka liczba badań dotyczyła każdej z nich, co ograniczało możliwość wyciągnięcia jednoznacznych wniosków. Dlatego wyniki należy traktować z ostrożnością. Po drugie, definicje kryteriów odpowiedzi w poszczególnych badaniach są różne, co może wprowadzać heterogenność do analizy. Po trzecie, do większości RCT rekrutowano chorych z GO, którzy w momencie włączenia do badania byli w stanie eutyreozy, a tylko w jednym badaniu badano chorych z GO, u których występowała nadczynność tarczycy. W związku z tym obecne dowody mogą nie mieć zastosowania u pacjentów z GO z zaburzeniami czynności tarczycy. Po czwarte, dawki i częstość stosowania tych samych interwencji różniły się w poszczególnych badaniach, co mogło wpłynąć na wyniki. Może istnieć zależność od dawki działania poszczególnych metod leczenia; nie było możliwe zbadanie tego efektu ze względu na ograniczoną liczbę badań. Po piąte, czas trwania choroby u pacjentów z GO był bardzo zróżnicowany w niektórych badaniach. Ponadto, poziom przeciwciał przeciwko receptorowi tarczycowemu, status palenia i jednoczesne leczenie tarczycy, które zostały zgłoszone tylko w niewielkiej liczbie badań, mogą również wpływać na efekty leczenia. Nie było możliwe zbadanie wpływu tych czynników w metaanalizie sieciowej; w przyszłości konieczne jest przeprowadzenie metaanalizy z wykorzystaniem danych pochodzących od pojedynczych uczestników. Wreszcie, tolerancję oceniano na ogół na podstawie przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych; należy dokładnie ocenić stan poszczególnych chorych, a przed podjęciem decyzji o wyborze leczenia należy rozważyć specyficzne działania niepożądane.</p>

Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca

Do opracowania włączono 1 PS. Cel, metodykę oraz wyniki i ograniczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 8. PS dotyczący stosowania AZA i CYCL w leczeniu autoimmunologicznych chorób skóry

Nazwa	Cel i metodyka
	<p>PS obejmował RCT dotyczące chorych z pęcherzycą zwykłą (pemphigus vulgaris, PV) lub pęcherzycą liściastą (pemphigus foliaceus, PF), w których porównywano stosowanie wyłącznie steroidów oraz steroidów z różnymi adiuwantami oszczędzającymi steroidy. Pierwszorzędownym punktem końcowym (PK) dot. skuteczności był odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję. Definicja "remisji" oznaczała brak nowych i/lub utrwalonych zmian lub pojawienie się przejściowych nowych zmian bez leczenia lub przy minimalnej terapii. Drugorzędowym PK dot. skuteczności był odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. Nawrót choroby definiowano jako utrwalenie utrwalonych zmian lub obecność nowych zmian po uzyskaniu remisji lub kontroli choroby. Pierwszorzędownym PK dotyczącym bezpieczeństwa była średnia skumulowana dawka glikokortykoidu, zastępczy PK względem przewidywania zdarzeń niepożądanych związanych z glikokortykoidami. Drugorzędowym PK dot. bezpieczeństwa było wycofanie z badania związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.</p> <p>Metaanalizę przeprowadzono i zgłoszono zgodnie z ustalonymi a priori zasadami raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis statement). Protokół badania jest dostępny na stronie internetowej PROSPERO (nr rejestru CRD425858). (nr rejestru: CRD42018058284).</p> <p>Zidentyfikowano 453 artykuły poprzez przeszukiwanie baz danych, a 59 potencjalnie kwalifikujących się artykułów zweryfikowano na podstawie pełnych tekstów.</p> <p>Włączono dziesięć badań, w których oceniano siedem adiuwantów oszczędzających steroidy, w tym AZA, cyklosporynę, MMF i rytuksymab, CYCL, DCP_C (6M) i DCP_C (12M) (puls deksametazonu i cyklofosfamidu z codziennym doustnym cyklofosfamidem przez 6 lub 12 miesięcy leczenia). Łącznie badania te objęły 592 dorosłych pacjentów, w tym odpowiednio 548 i 44 pacjentów z PV i PF. Sześć badań obejmowało tylko nowe przypadki, podczas gdy cztery badania obejmowały zarówno nowe, jak i wcześniejsze przypadki.</p> <p>Ocena jakości wykazała możliwość wystąpienia błędu systematycznego z powodu nieodpowiedniego ukrycia alokacji do grup oraz braku zaślepienia uczestników, personelu i oceny wyników. Pięć badań zgłosiło odpowiednie procedury randomizacji, a dwa badania zastosowały podwójnie ślepą próbę. Wskaźnik wycofania się z badania został podany dla wszystkich badań z wyjątkiem jednego.</p>
Lee 2020	<p style="text-align: center;">Wyniki i ograniczenia</p> <p><u>Wpływ adiuwantów oszczędzających steroidy na remisję choroby</u> Przeprowadzono metaanalizę sieciową z zastosowaniem siedmiu adiuwantów oszczędzających steroidy. Stwierdzono, że rytuksymab zajmuje najwyższą pozycję (SUCRA 0,99, surface under the cumulative ranking) pod względem remisji choroby. Konwencjonalne leki immunosupresyjne, w tym AZA, CYCL, MMF i cyklosporyna miały podobne wartości SUCRA.</p> <p><u>Wpływ adiuwantów oszczędzających steroidy na nawrót choroby</u> Przeprowadzono metaanalizę sieciową z zastosowaniem siedmiu adiuwantów oszczędzających steroidy. Rytuksymab zajął najwyższą pozycję (SUCRA, 0,72) pod względem zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotu choroby. Konwencjonalne leki immunosupresyjne: cyklosporyna, DCP_C (12M) i MMF miały podobne wartości SUCRA (SUCRA, odpowiednio, 0,59, 0,55 i 0,53), a następnie AZA (SUCRA, 0,49) i CYCL (SUCRA, 0,36). Terapię steroidową (SUCRA, 0,26) miała najniższe prawdopodobieństwo redukcji nawrotów.</p> <p><u>Skumulowana dawka glikokortykoidów w połączeniu z adiuwantami oszczędzającymi steroidy</u> Metaanalizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem pięciu adiuwantów oszczędzających steroidy. Rytuksymab i AZA miały wyższe prawdopodobieństwo redukcji dawki glikokortykosteroidów w porównaniu do terapii steroidowej (SUCRA, odpowiednio 1 i 0,8), efekt ten w następnej kolejności obserwowano w przypadku CYCL, MMF i cyklosporyny.</p> <p><u>Wycofanie adiuwantów oszczędzających steroidy związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych</u> Metaanalizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem sześciu adiuwantów oszczędzających steroidy. Rytuksymab zajął najwyższą pozycję (SUCRA, 0,93) pod względem zmniejszenia wycofania związanego z niepożądanymi zdarzeniami. Konwencjonalne leki immunosupresyjne, w tym CYCL i DCP_C (6M), miały podobne wartości SUCRA, następnie MMF, same steroidy i cyklosporyna. AZA znalazła się na ostatnim miejscu, ponieważ miała największe prawdopodobieństwo doprowadzenia do wycofania związanego z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego</p>

Ograniczenia

Po pierwsze, raportowanie remisji choroby i wyników dotyczących bezpieczeństwa było niekompletne, chociaż skontaktowano się z jednym autorem, aby uzyskać więcej danych. Po drugie, włączone badania oceniały szeroki zakres adiuwantów oszczędzających steroidy, a większość badań porównywała tylko jeden adiuwant z samym steroidem lub dwa adiuwanty ze sobą. Zmniejszyło to zdolność do interpretacji wyników i spowodowało niepewność oszacowania z szerokimi przedziałami ufności w metaanalizie. Po trzecie, definicje remisji i nawrotu oraz czas trwania badania różniły się w poszczególnych badaniach. Mogło to prowadzić do błędnej klasyfikacji wyników i niedokładnego oszacowania efektów leczenia. Analizowano całkowitą skumulowaną dawkę steroidu bez korekty dla różnych czasów trwania badań. Ponieważ steroid w dużej dawce był stosowany przed uzyskaniem remisji, jego dawka skumulowana była zwykle osiągnięta w pierwszym roku, a zatem arbitralne dostosowania, takie jak normalizacja według czasu trwania, mogły zwiększyć stronniczość. Wreszcie, najczęstszym źródłem błędów w ocenie jakości był brak podwójnie ślepej próby. Jednak, ponieważ wyniki były obiektywnie oceniane, a większość badań prowadzono przez rok lub dłużej, miało to prawdopodobnie znikomy wpływ na ocenę jakości, miało to prawdopodobnie niewielki wpływ.

4. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej z 2019 r.

W 2019 r. w przypadku nieswoistych chorób zapalnych jelit odnaleziono wyłącznie przeglądy systematyczne dotyczące stosowania azatiopryny. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego azatiopryna wykazuje skuteczność w osiągnięciu remisji lub poprawy klinicznej (Chande 2016), utrzymaniu remisji choroby (Timmer 2016), odpowiedzi na leczenie (Luan 2016), ograniczeniu dawek glikokortykosteroidów (Chande 2016). Charakteryzuje się także niższym wskaźnikiem nawrotów choroby, zarówno wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna (Chen 2017). Nie wykazano natomiast różnicy w skuteczności azatiopryny w zakresie redukcji liczby hospitalizacji względem placebo, a względem leczenia biologicznego wykazano jej mniejszą skuteczność (Mao 2017). Azatiopryna wydaje się także być mniej skuteczna od leczenia biologicznego w zakresie zapobiegania endoskopowym nawrotom choroby Leśniowskiego-Crohna (Feng 2017) oraz w zakresie remisji wolnej od GKS (Chande 2016). Dodatkowo, wyniki metaanalizy, w której porównywano stosowanie azatiopryny w monoterapii do zaprzestania jej stosowania wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu choroby na korzyść stosowania azatiopryny w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (Boyapati 2018). W badaniach, w których oceniano profil bezpieczeństwa azatiopryny, wykazano, iż stosowanie AZA u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wiąże się z większym ryzykiem występowania działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania w porównaniu do PLC (Shah 2016). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były nieprawidłowe wyniki badania krwi, leukopenia, zapalenie trzustki, infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) wymagające leczenia i/lub hospitalizacji i/lub zaprzestania leczenia oraz ogólnoustrojowa toksyczność (gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, astenia, bóle mięśni, biegunka, nudności, bóle brzucha) (Luan 2016, Boyapati 2018).

Dla pierwotnej marskości żółciowej wątroby odnaleziono jeden przegląd systematyczny Saffioti 2017, w którym oceniano m.in. stosowanie azatiopryny. Autorzy przeglądu wskazują, że na podstawie odnalezionych dowodów bardzo niskiej jakości, nie ma obecnie możliwości wykazania, że jakkolwiek interwencja jest korzystna w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych, aczkolwiek odsetek zgonów był niższy w grupie leczonej

AZA w porównaniu do grupy nieleczonej. W przypadku tego wskazania nie odnaleziono dowodów naukowych dla cyklofosfamidu.

W badaniach odnoszących się do stosowania analizowanych substancji leczniczych u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wykazano brak różnic w skuteczności leczenia indukcyjnego dla cyklofosfamidu w porównaniu do inhibitorów kalcyneuryny (CNIs) (Zhang 2016). Wykazano także wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji/odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu cyklofosfamidu w porównaniu do GKS (Singh 2016a, Singh 2016c). Stosowanie cyklofosfamidu wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych, głównie infekcji, leukopenii, cytopenii, zaburzeń miesiączkowania, niewydolności jajników, płuca (Singh 2016b, Singh 2016c, Tian 2018). Cyklofosfamid wykazał lepszy profil bezpieczeństwa względem GKS w ryzyku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Singh 2016c).

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Cyklofosfamid i azatiopryna w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami wchodzi w skład schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. W przypadku azatiopryny większość odnalezionych przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczyła nieswoistych chorób zapalnych jelit. Ponadto odnaleziono dowody naukowe dotyczące leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby. W przypadku cyklofosfamidu odnaleziono przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego układowego (w większości przeglądów uwzględniona była także azatiopryna, jednakże jest to wskazanie rejestracyjne azatiopryny, niepodlegające niniejszej ocenie).

3. Źródła

Tabela 9. Publikacje włączone do opracowania

Włączone publikacje	
Bae 2019	Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of low-dose and high-dose cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a network meta-analysis. <i>Z Rheumatol.</i> 2019 Jun;78(5):467-473. doi: 10.1007/s00393-018-0512-8.
Barba 2019	Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, Durieu I, Jardel S, Hot A, Reynaud Q, Lega JC. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Autoimmun Rev.</i> 2019 Feb;18(2):113-122. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.013. Epub 2018 Dec 17.
Bender 2020	Bender TTA, Leyens J, Sellin J, Kravchenko D, Conrad R, Mücke M, Seidel MF. Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020 Oct 31;15(1):308. doi: 10.1186/s13023-020-01576-5.
Both 2021	Both T, Dalm VASH, Richardson SA, van Schie N, van den Broek LM, de Vries AC, van Hagen PM, Rombach SM. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiency disorders is a heterogeneous clinical entity requiring an individualized treatment strategy: A systematic review. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021 Aug;20(8):102872. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102872. Epub 2021 Jun 10.
Constantin 2020	Constantin A, Năstase D, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus associated peripheral neuropathy: A systematic review. <i>Lupus.</i> 2020 Oct;29(12):1509-1519. doi: 10.1177/0961203320948181. Epub 2020 Aug 5.
Damião 2019	Damião AOMC, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. <i>World J Gastroenterol.</i> 2019 Mar 7;25(9):1142-1157. doi: 10.3748/wjg.v25.i9.1142.
Durazzo 2019	Durazzo M, Lupi G, Scandella M, Ferro A, Gruden G. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: A systematic review. <i>World J Gastroenterol.</i> 2019 Jun 14;25(22):2809-2818. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2809.
Erre 2020	Erre GL, Sebastiani M, Fenu MA, Zinellu A, Floris A, Cavagna L, Renzoni E, Manfredi A, Passiu G, Woodman RJ(8), Mangoni AA. Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Clin Med.</i> 2020 Aug 7;9(8):2560. doi: 10.3390/jcm9082560.
Gjuladin-Hellon 2019	Gjuladin-Hellon T, Iheozor-Ejiofor Z, Gordon M, Akobeng AK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Aug 6;8(8):CD010233. doi: 10.1002/14651858.CD010233.pub3.
Huang 2019	Huang SZ, Liu ZC, Liao WX, Wei JX, Huang XW, Yang C, Xia YH, Li L, Ye C, Dai SX. Risk of skin cancers in thiopurines-treated and thiopurines-untreated patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2019 Mar;34(3):507-516. doi: 10.1111/jgh.14533. Epub 2018 Nov 22.
Humă 2020	Humă AC, Kecseş EM, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive treatment for peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome - a systematic review. <i>Rom J Intern Med.</i> 2020 Mar 1;58(1):5-12. doi: 10.2478/rjim-2019-0022.
Kostopoulou 2020	Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. <i>RMD Open.</i> 2020 Jul;6(2):e001263. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001263.
Lee 2020	Lee MS, Yeh YC, Tu YK, Chan TC. Network meta-analysis-based comparison of first-line steroid-sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2021 Jul;85(1):176-186. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.028. Epub 2020 Aug 13.
Li 2020	Li Y, Xu S, Xu G. Comparison of Different Uses of Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> 2020;20(5):687-702. doi: 10.2174/1871530319666191107110420.
Papachristos 2021	Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2021 Feb;51(1):49-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.004. Epub 2020 Dec 17.
Rui 2021	Rui M, Fei Z, Wang Y, Shi F, Meng R, Shang Y, Ma A, Li H. Will the Inducing and Maintaining Remission of Non-biological Agents and Biological Agents Differ for Crohn's Disease? The Evidence From the Network Meta-Analysis. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2021 Sep 1;8:679258. doi: 10.3389/fmed.2021.679258. eCollection 2021.

Singh 2021	Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, Sandborn WJ, Ma C. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2021 Dec;6(12):1002-1014. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00312-5. Epub 2021 Oct 22.
Vonk 2021	Madelon C, Vonk Vanessa Smith Petros P, Sfikakis Maurizio Cutolo Francesco del Galdo JamesR, Seibold. Pharmacological treatments for SSc-ILD: Systematic review and critical appraisal of the evidence. <i>Autoimmun Rev.</i> 2021 Dec;20(12):102978. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102978. Epub 2021 Oct 28.
Zhang 2021	Zhang Z, Wang M, Xu L, Jiang B, Jin T, Shi T, Xu B. Cancer occurrence following azathioprine treatment in myasthenia gravis patients: A systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Neurosci.</i> 2021 Jun;88:70-74. doi: 10.1016/j.jocn.2021.03.015. Epub 2021 Apr 2.
Zhou 2020	Zhou X, Zhou D, Wang J, Chen G. Treatment strategies for Graves' ophthalmopathy: a network meta-analysis. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2020 Apr;104(4):551-556. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313697. Epub 2019 Jul 4.

Rekomendacje kliniczne

WGO	WGO GUIDANCE FOR PATIENTS WITH COVID-19 and LIVER DISEAS E https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/COVID19/WGO_200601_DACYKBNRDVLBMMCleanCOVID19andLiverDisease.pdf (07.01.2022)
EULAR SLE 2019	2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus https://www.eular.org/myUploadData/files/eular_recommendation_sle_press_release_4_april_2019.pdf
EULAR Sjogrena 2021	Zespół Ramos-Casals M, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. <i>Ann Rheum Dis</i> 2020;79:3–18. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114 https://www.eular.org/myUploadData/files/sjogren_summary_good_for_print_final.pdf (07.01.2022)
EADV 2021	European Academy of Dermatology and Venerology "Guidance from the EADV Task Force Autoimmune Blistering Diseases during the COVID-19 pandemic" https://www.eadv.org/cms-admin/showfile/2_Guidance%20for%20patients%20with%20Autoimmune%20Blistering%20Diseases%20during%20he%20COVID-19%20pandemic.pdf (07.01.2022)
ILDS Dermatology 2021	International League of Dermatological Societies Guidance Guidance on the Use of Systemic Therapy for Patients with Psoriasis/Atopic Dermatitis During the COVID-19 (Sars-Cov-2, Coronavirus) Pandemic (updated March 2021) https://ilds.org/covid-19/guidance-psoriasis-atopic-dermatitis/ (07.01.2022)
ILDS Psoriasis 2021	International League of Dermatological Societies Guidance GUIDANCE ON THE USE OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN DERMATOLOGY IN THE ERA OF COVID-19 (MARCH 2021) https://ilds.org/wp-content/uploads/2021/03/ILDS-Guidance-on-the-Use-of-Immunomodulatory-and-Immunosuppressive-Drugs-in-Dermatology-in-the-Era-of-COVID-19-March-2021.pdf (07.01.2022)

Inne

AOTMiT-OT-434-8/2016	Azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTMiT-OT-434-8/2016. 21 marca 2016 r.
OT.4321.4.2019	Azathioprinum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL oraz cyclophosphamidum we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.4321.4.2019. Data ukończenia: 6 lutego 2019 r.
ChPL Endoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ (data dostępu 07.01.2022)
ChPL Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ (data dostępu 07.01.2022)
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ (data dostępu 07.01.2022)

4. Załączniki

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

Tabela 10. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną (azathioprinum, cyclophosphamidum) refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna								
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 szt. (1 słoik po 30 szt.)	5909990232826	13,61	14,29	18,50	16,28	ryczałt	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 szt. (1 słoik po 50 szt.)	5909990232819	22,03	23,13	29,02	27,13	ryczałt	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810	43,09	45,24	54,26	54,26	ryczałt	3,56
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, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

- **Choroby reumatyczne – toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa, zespół Sjögrena**

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PUBMED (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract] OR "libman sacks disease"[Title/Abstract] OR "libman sacks disease"[Title/Abstract]) OR ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract]) OR ("systemic"[Title/Abstract] AND "sclerosis"[Title/Abstract]) OR ("systemic"[Title/Abstract] AND "scleroderma"[Title/Abstract]) OR ("Sjogren's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's Syndrome"[MeSH Terms])) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic Lupus Erythematosus"[Title/Abstract] OR "Lupus Erythematosus Disseminatus"[Title/Abstract] OR "libman sacks disease"[Title/Abstract] OR "libman sacks disease"[Title/Abstract]) OR ("scleroderma, systemic"[MeSH Terms] OR ("Systemic Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Systemic Scleroderma"[Title/Abstract]) OR ("systemic"[Title/Abstract] AND "sclerosis"[Title/Abstract]) OR ("systemic"[Title/Abstract] AND "scleroderma"[Title/Abstract])) OR ("Sjogren's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogrens Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sicca Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's Syndrome"[MeSH Terms]))) AND 2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication]	35

Choroby mięśni i tkanki łącznej – miastenia, zapalenie skórno-mięśniowe**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie PUMBED (data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2022 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] OR ("Myasthenia Gravis"[Title/Abstract] OR "gravis"[Title/Abstract]) OR "Dermatomyositis"[MeSH Terms] OR "Dermatomyositis"[Title/Abstract])) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Myasthenia Gravis"[MeSH Terms] OR ("Myasthenia Gravis"[Title/Abstract] OR "gravis"[Title/Abstract]) OR "Dermatomyositis"[MeSH Terms] OR "Dermatomyositis"[Title/Abstract])))	3

- **Choroby jelit – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna**

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms] OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract] OR ("Crohn Disease"[MeSH Terms] OR "crohn"[Title/Abstract] OR "Crohn Disease"[Title/Abstract])) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Inflammatory Bowel Diseases"[MeSH Terms] OR "Inflammatory Bowel Disease"[Title/Abstract] OR ("Crohn Disease"[MeSH Terms] OR "crohn"[Title/Abstract] OR "Crohn Disease"[Title/Abstract]))) AND (2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))	23

- **Choroby wątroby - pierwotna marskość żółciowa wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby**

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract] OR "Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract] OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract] OR "cholangitis, sclerosing"[MeSH Terms] OR ("liver cirrhosis, biliary"[MeSH Terms] OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ("hepatitis, autoimmune"[MeSH Terms] OR ("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract]))) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Sclerosing Cholangitides"[Title/Abstract] OR "Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract] OR "Primary Sclerosing Cholangitis"[Title/Abstract] OR "cholangitis, sclerosing"[MeSH Terms] OR ("liver cirrhosis, biliary"[MeSH Terms] OR "primary biliary cirrhosis"[Title/Abstract]) OR ("hepatitis, autoimmune"[MeSH Terms] OR ("Autoimmune Hepatitides"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Hepatitis"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Chronic Hepatitis"[Title/Abstract])))	8

▪ **Choroby tarczycy – choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hasimoto**

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Hashimoto Struma"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract] OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract] OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Disease"[MeSH Terms] OR "Graves Disease"[MeSH Terms] OR ("grave"[All Fields] OR "grave s"[All Fields] OR "gravely"[All Fields] OR "graves"[All Fields] OR "graves s"[All Fields] OR ("basedow"[All Fields] OR "basedow s"[All Fields])) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields])))) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])) OR ((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Hashimoto Struma"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Thyroiditis"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Thyroiditides"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Struma"[Title/Abstract] OR "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"[Title/Abstract] OR "Hashimoto's Disease"[Title/Abstract] OR "Hashimotos Disease"[Title/Abstract] OR "Hashimoto Disease"[MeSH Terms] OR "Graves Disease"[MeSH Terms] OR ("grave"[All Fields] OR "grave s"[All Fields] OR "gravely"[All Fields] OR "graves"[All Fields] OR "graves s"[All Fields] OR ("basedow"[All Fields] OR "basedow s"[All Fields])) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "diseases"[All Fields] OR "disease s"[All Fields] OR "diseased"[All Fields]))))	24

▪ **Choroby skóry – bielactwo, pęcherzyca**

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("Pemphigus"[MeSH Terms] OR "Pemphigus"[Title/Abstract] OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract] OR "pemphigus vulgaris"[Title/Abstract] OR ("Vitiligo"[MeSH Terms] OR "Vitiligo"[Title/Abstract])) AND ("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) OR ((("Pemphigus"[MeSH Terms] OR "Pemphigus"[Title/Abstract] OR "pemphigus foliaceus"[Title/Abstract] OR "pemphigus vulgaris"[Title/Abstract] OR ("Vitiligo"[MeSH Terms] OR "Vitiligo"[Title/Abstract])) AND ("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract]))))	2

▪ **Choroby hematologiczne – małopłytkowość idiopatyczna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, niedokrwistość złośliwa**

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("pernicious anemia"[Title/Abstract] OR "addison s anemia"[Title/Abstract] OR "addison anemia"[Title/Abstract] OR ("Addison"[All Fields] OR "Addison's"[All Fields] OR "addisons"[All Fields]) AND "Anemia"[Title/Abstract]) OR "anemia, pernicious"[MeSH Terms])) OR ("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract] OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract] OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract] OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "anemia, hemolytic, autoimmune"[MeSH Terms])) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type])	19

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	AND "systematic"[Title/Abstract] OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])))) AND ("Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenia"[Title/Abstract] OR "Immune Thrombocytopenias"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenia"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenias"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura"[Title/Abstract] OR "purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("pernicious anemia"[Title/Abstract] OR "addison s anemia"[Title/Abstract] OR "addison anemia"[Title/Abstract] OR ((("Addison"[All Fields] OR "Addison's"[All Fields] OR "addisons"[All Fields]) AND "Anemia"[Title/Abstract]) OR "anemia, pernicious"[MeSH Terms])))) OR ("Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Hemolytic Anemias"[Title/Abstract] OR "Cold Agglutinin Disease"[Title/Abstract] OR "Cold Agglutinin Diseases"[Title/Abstract] OR "Cold Antibody Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Idiopathic Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia"[Title/Abstract] OR "anemia, hemolytic, autoimmune"[MeSH Terms])))) AND (2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))	

▪ **Choroby metaboliczne – cukrzyca typu 1**

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])))) AND ("diabetes mellitus type 1"[Title/Abstract] OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract] OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "Type I Diabetes"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract] OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "IDDM"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms]) AND (((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract] OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])))) AND ("diabetes mellitus type 1"[Title/Abstract] OR "Type 1 Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "Type 1 Diabetes"[Title/Abstract] OR "Type I Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "Type I Diabetes"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diabetes"[Title/Abstract] OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[Title/Abstract] OR "IDDM"[Title/Abstract] OR "diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms])))) AND (2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))	0

▪ **Choroby neurologiczne – stwardnienie rozsiane**

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((("review"[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract] OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])))) AND ("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract] OR "MS"[Title/Abstract])))) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract])))) AND ("Multiple Sclerosis"[MeSH Terms] OR ("Multiple Sclerosis"[Title/Abstract] OR "MS"[Title/Abstract])))) AND (2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))	5

▪ **Choroby nerek I nadnerczy – choroba Addisona, zespół Goodpasture'a**

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract] OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract] OR "Addison's Disease"[Title/Abstract] OR "Addisons Disease"[Title/Abstract] OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular Basement Membrane Disease"[Title/Abstract] OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract] OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract] OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract] OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Goodpastures Syndrome"[Title/Abstract] OR "Goodpasture Syndrome"[Title/Abstract] OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh]))) AND (((review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]) AND systematic[Title/Abstract]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Azathioprine"[Mesh]) OR ((Azathioprinum[Title/Abstract] OR Azathioprine[Title/Abstract]))) OR (("Cyclophosphamide"[Mesh]) OR ((Cyclophosphamidum[Title/Abstract] OR Cyclophosphamide[Title/Abstract]))) AND (((((((("Primary Adrenal Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Primary Hypoadrenalism"[Title/Abstract] OR "Addison's Disease"[Title/Abstract] OR "Addisons Disease"[Title/Abstract] OR "Primary Adrenocortical Insufficiency"[Title/Abstract] OR "Primary Adrenocortical Insufficiencies"[Title/Abstract] OR "Addison Disease"[Mesh]) OR (((((((("Anti Glomerular Basement Membrane Disease"[Title/Abstract] OR "Anti-GBM Disease"[Title/Abstract] OR "Anti GBM Disease"[Title/Abstract] OR "Lung Purpura with Nephritis"[Title/Abstract] OR "Goodpasture's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Goodpastures Syndrome"[Title/Abstract] OR "Goodpasture Syndrome"[Title/Abstract] OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh])))	0

▪ **Choroby żołądka – autoimmunologiczne zapalenia błony śluzowej żołądka**

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	2019/01/21:3000/12/31[Date - Publication] AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Gastritis"[MeSH Terms] OR ("Gastritis"[Title/Abstract] OR "gastritides"[Title/Abstract]) AND "autoimmun"[Title/Abstract])) AND (((review[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]) AND "systematic"[Title/Abstract]) OR ("meta analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis"[Title/Abstract])) OR (((("Azathioprine"[MeSH Terms] OR ("Azathioprinum"[Title/Abstract] OR "Azathioprine"[Title/Abstract]) OR ("Cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR ("Cyclophosphamidum"[Title/Abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/Abstract]))) AND ("Gastritis"[MeSH Terms] OR ("Gastritis"[Title/Abstract] OR "gastritides"[Title/Abstract]) AND "autoimmun"[Title/Abstract])))	0