



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kolistyna, dornaza alfa
we wskazanii:
pierwotna dyskineza rzęsek

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

Opracowanie nr: OT.422.1.20.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.65.2019)

Data ukończenia: 03.03.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy). o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AS	Achromobacter species
ATS	American Thoracic Society
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
ERS	European Respiratory Society
HTA	Ocena Technologii Medycznych
PA	Pseudomonas aeruginosa
PCD	Pierwotna dyskineza rzęsek
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTDR	Polskie Towarzystwo Dyskinezy Rzęsek
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Pierwotna dyskineza rzęsek.....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	8
3.2. Podsumowanie.....	8
4. Źródła.....	10
5. Załączniki.....	11
5.1. Wykaz leków zawierających kolistynę i dornazę alfa finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	11
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	11

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. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.65.2019, stanowiącego aktualizację opracowań nr BOR.434.7.2017 i AOTMiT-OT-434-4/2015. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 74/2020 i nr 75/2020; nr 124/2017 i nr 125/2017 (nr w BIP 067/2017); nr 114/2015 (nr w BIP 072/2015) i nr 115/2015 (nr w BIP 068/2015) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych kolistyna i dornaza alfa we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: pierwotna dyskineza rzęsek.

Szczegóły dotyczące poprzednich opinii wydanych przez Radę Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ostatnia opinia rady dotycząca wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
Kolistyna	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 73/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną colistinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: pierwotna dyskineza rzęsek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD – primary ciliary dyskinesia) to rzadkie, genetycznie heterogenne, pierwotne zaburzenie układu oddechowego charakteryzujące się przewlekłą chorobą górnych i dolnych dróg oddechowych. PCD dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.</p> <p>Szacowana częstość występowania PCD wynosi 1/15000 – 1/30000 żywych urodzeń, ale jest prawdopodobnie niedoszacowana. Zachorowalność jest trudna do ustalenia, niemniej jest to choroba rzadko rozpoznawana. Colistinum (lek Colistin TZF) jest refundowany w ramach wskazań rejestracyjnych u chorych z mukowiscydozą, a zgodnie z poprzednimi opiniami Rady Przejrzystości z poprzednich lat (ostatnia z 2017) również w PCD jako wskazaniu pozarejestacyjnym.</p> <p>Od czasu ostatniej opinii Rady w 2017 roku, pomimo aktualizacji wyszukiwania wytycznych dla wskazania „pierwotna dyskineza rzęsek” nie odnaleziono opublikowanych rekomendacji odnoszących się do postępowania terapeutycznego w jej przebiegu. Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej ERS 2017b oraz ATS 2018 dotyczące wyłącznie diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek.</p> <p>Odnaleziono natomiast 1 pierwotne badanie ankietowe (Crowley 2018), opisujące sposób postępowania z zakażeniami dróg oddechowych spowodowanych <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA) u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD), w 36 krajach Europy. W ankiecie tej najczęściej przepisywanym schematem leczenia jest ciprofloksacyna doustna w skojarzeniu z wziewną kolistyną (41,9% ośrodków, n=18).</p> <p>Podsumowując, brak jest nowych dowodów naukowych uzasadniających zmianę wcześniej wydawanych, pozytywnych opinii Rady Przejrzystości.</p>
Dornaza alfa	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 74/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r.*</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną dornasum alfa we wskazaniach pozarejestacyjnych: pierwotna dyskineza rzęsek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD – primary ciliary dyskinesia) to rzadkie, genetycznie heterogenne, pierwotne zaburzenie układu oddechowego charakteryzujące się przewlekłą chorobą górnych i dolnych dróg oddechowych. PCD dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.</p> <p>Szacowana częstość występowania PCD wynosi 1/15000 – 1/30000 żywych urodzeń, ale jest prawdopodobnie niedoszacowana. Zachorowalność jest trudna do ustalenia, niemniej jest to choroba rzadko rozpoznawana.</p> <p>Dornaza alfa (lek Pulmosyme) jest refundowany w ramach wskazań rejestracyjnych u chorych z mukowiscydozą, a zgodnie z poprzednimi opiniami Rady Przejrzystości z poprzednich lat (ostatnia z 2017), również w PCD jako wskazaniu pozarejestacyjnym.</p>

Nr i data wydania	Opinie RP
	<p>Dornaza alfa jest to rekombinowana ludzka dezoksyrybonukleaza, wytwarzana przy użyciu metod inżynierii genetycznej, która jest odpowiednikiem ludzkiego enzymu, hydrolizującego DNA zawarte w płwocinie i znacznie zmniejszającego jej lepkość. Istnieją bardzo słabe dowody naukowe na skuteczność u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek, ale jest ona stosowana w tej rzadkiej chorobie i jest ona uważana za skuteczną w praktyce klinicznej. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości były pozytywne.</p> <p>Od czasu ostatniej opinii Rady w 2017 roku, pomimo aktualizacji wyszukiwania wytycznych dla wskazania „pierwotna dyskineza rzęsek,” nie odnaleziono opublikowanych rekomendacji odnoszących się do postępowania terapeutycznego w jej przebiegu. Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej ERS 2017r. oraz ATS 2018 dotyczące wyłącznie diagnostyki pierwotnej dyskinezy rzęsek.</p> <p>Podsumowując, brak jest nowych dowodów naukowych uzasadniających zmianę wcześniej wydawanych, pozytywnych opinii Rady Przejrzystości.</p>

* https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_14_102_200406_o_73_colistinum_off_label_cykl.pdf [data dostępu: 01.03.2023r.]

** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_14_103_200406_o_74_dornasum_alfa_off_label_cykl.pdf [data dostępu: 01.03.2023r.]

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie 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 01.03.2023 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniach AOTMiT z 2017 i 2020 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP), <http://www.ptchp.org/>;
 - Polskie Towarzystwo Dyskinezy Rzęsek (PTDR), <http://ptdr.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie: European Respiratory Society, (ERS) <https://www.ersnet.org/>;
- światowe: American Thoracic Society (ATS) <https://www.thoracic.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim: pierwotna dyskineza rzęsek/zespół dyskinezy rzęsek, zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim: primary ciliary dyskinesia, european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania kolistyny i dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.

W poprzednim opracowaniu Agencji, ze względu na brak wytycznych odnoszących się do ocenianego wskazania, uwzględniono wytyczne ERS 2017a dotyczące rozstrzenia oskrzeli niezwiązanego z mukowiscydozą (ang. *noncystic fibrosis bronchiectasis*). ERS zaleca stosowanie antybiotyków wziewnych, w tym kolistyny w przypadku wystąpienia nowego oraz przewlekłego zakażenia patogenem *P. aeruginosa*. Antybiotyki zaleca się również gdy u chorych występują trzy lub więcej zaostrzenia rocznie. Dornaza alfa nie jest rekomendowana u dorosłych chorych z rozstrzeniem oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą. Rekomendacje kliniczne ERS są zbliżone do wytycznych dla PCD przedstawionych w raporcie BOR.434.7.2017. Zgodnie z wytycznymi Shapiro 2016 oraz Polineli 2015 zastosowanie kolistyny zalecane jest u wybranych pacjentów z PCD, szczególnie w przypadku stwierdzenia zakażenia *P. aeruginosa*. W wytycznych Shapiro 2016 stosowanie dornazy alfa zalecano u niektórych pacjentów, przy zachowaniu ostrożności i monitorowaniu objawów niepożądanych, w wytycznych Polineli 2015 dornaza alfa nie jest zalecana.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Pierwotna dyskineza rzęsek

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kolistynę lub dornazę alfa w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.03.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.03.2020, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.65.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z pierwotną dyskinezą rzęsek.

Interwencja: kolistyna, dornaza alfa.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny i dornazy alfa w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 pierwotne, jednośrodkowe badanie retrospektywne (Holgersen 2021) opisujące sposób postępowania z zakażeniami wywołanymi przez *Achromobacter species* (AS) u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD). Celem było opisanie sposobu postępowania, leczenia i eradykacji AS u pacjentów z PCD. Badanie prowadzone było w Danii i analizowało próbki płwociny z poprzednich 18 lat (od 2002 do 2020 r.), łącznie z analizą elektronicznej dokumentacji medycznej. Dane pozyskiwane były m.in. z duńskiego rejestru PCD oraz z elektronicznej bazy mikrobiologicznej (MiBa). W duńskiej bazie PCD znajduje się 148 pacjentów, jednak ze względu na brak spełnienia kryteriów włączenia u niektórych z nich, do badania włączono ostatecznie 136 pacjentów. Łącznie u 26 pacjentów wykryto AS w wydzielinie z dróg oddechowych.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Eradykację AS osiągnięto w 61,5% (16/26) pacjentów. W przypadku większości analizowanych antybiotyków (w tym kolistyny) obserwowano niski poziom oporności na leczenie. Osiemnastu pacjentów przyjmowało antybiotyki wziewne (mediana czasu przyjmowania wyniosła 79 dni (8-724 dni)), a najczęściej używanymi antybiotykami z tej grupy była kolistyna (68,5% przypadków) i tobramycyna (16,9%).

W badaniu nie wskazywano wielkości dawek stosowanych leków ani danych dotyczących skuteczności leczenia w rozbiciu na poszczególne preparaty.

3.2. Podsumowanie

Odnalezione badanie dotyczy stosowania antybiotyków w leczeniu zakażeń wywołanych przez AS u pacjentów z PCD. W badaniu nie analizowano skuteczności leczenia w rozbiciu na poszczególne preparaty. Wskazano natomiast, że eradykację AS osiągnięto w 61,5% (16/26) pacjentów. Osiemnastu pacjentów przyjmowało antybiotyki wziewne, a najczęściej używanym antybiotykiem była kolistyna. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kolistyny i dornazy alfa u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek.

W raporcie OT.4321.65.2019 opisano jedno badanie stanowiące jedynie przegląd sposobu postępowania w przypadku zakażenia dróg oddechowych wywołanego przez *Pseudomonas aeruginosa* (PA) u pacjentów z PCD w krajach europejskich, zgodnie z którym kolistyna jest najczęściej stosowanym lekiem u pacjentów z PCD z noworozpoznaną infekcją PA (w skojarzeniu z ciprofloksacyną) oraz u pacjentów z przewlekłym zakażeniem PA.

W jednym z poprzednich przeglądów Agencji (raport BOR.434.7.2017) także nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) ani badań pierwotnych dotyczących stosowania kolistyny oraz dornazy alfa we wskazaniu pierwotna dyskineza rzęsek.

W raporcie AOTMiT-OT-434-4/2015 opisano łącznie 6 publikacji:

3 odnalezione opisy przypadków (El-Abiad 2007, Berge 1999) dotyczyły zastosowania dornazy alfa w leczeniu 3 chłopców ze zdiagnozowanym PCD. Wszyscy opisani pacjenci rozpoczęli leczenie dornazyną alfa w momencie wystąpienia zaostrzenia choroby i nieskuteczności wcześniej podejmowanych działań. Po rozpoczęciu terapii następowała poprawa ich stanu zdrowia. Lek był stosowany przewlekłe (od kilku miesięcy do kilku lat) i w trakcie trwania terapii nie następowały zaostrzenia choroby.

W odnalezionych 6 pracach przeglądowych (Werner 2015, Lucas 2012, Bush 2012, Smytch 2010, Amirav 2009, Barbato 2009) autorzy zwracają uwagę na brak wysokiej jakości dowodów naukowych na skuteczność jakiegokolwiek terapii w PCD. Zalecane jest elastyczne i zindywidualizowane podejście do pacjenta. Stosowane schematy leczenia oparte są na zaleceniach dotyczących innych przewlekłych ropnych/złogowych chorób płuc, najczęściej mukowiscydozy. W trakcie leczenia powinno się zwracać uwagę na utrzymanie czystości dróg oddechowych, prawidłowe wykorzystanie antybiotyków w trakcie występujących infekcji bakteryjnych oraz unikanie szkodliwych czynników zewnętrznych, mogących prowadzić do zaostrzeń choroby. W pracach znajdują się odniesienia do przedstawionych powyżej opisów przypadków, ze wskazaniem, iż są to jedyne opublikowane dowody dotyczące stosowania preparatu Pulmozyne w leczeniu PCD. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych doniesień naukowych (w tym opisów przypadków) odnoszących się do zastosowania kolistyny w terapii PCD.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Holgersen 2021 Holgersen M. et al. A retrospective review of Achromobacter species and antibiotic treatments in patients with primary ciliary dyskinesia. *Chron Respir Dis.* 2021, 18: 14799731211061600.

Pozostałe publikacje

Raport nr
AOTMiT-OT-434-
4/2015 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/073/RPT/AOTMiT_OT_434_4_2015_Colistin_Pulmozyme_PCD_20.05.2015_BIP.pdf

Raport nr
BOR/434/7/2017 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/067/RPT/BOR-434-7_2017_Colistimethatum_Dornasum_off_label_05052017.pdf

Raport nr
OT.4321.65.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.65.2019_off_label_kolistyna_dornaza_alfa.pdf

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#7	immobile cilia syndrome.af.	3
#8	immotile cilia syndrome.af.	255
#9	primary ciliary dyskinesia.af.	2908
#10	exp Kartagener syndrome/	1174
#11	kartagener syndrome.af.	1265
#12	(primary and ciliary and dyskinesia).af	3076
#13	(Kartagener and syndrome).af.	1279
#14	(immotile and ciliary and syndrome).af.	206
#15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	4726
#16	exp colistin/	21452
#17	colistin.af.	23168
#18	belcomycin.af.	0
#19	colicort.af.	6
#20	colimycine.af.	65
#21	colisitn.af.	26
#22	colistine.af.	99
#23	colomycin.af.	150
#24	colymycin.af.	35
#25	colymicin.af	8
#26	multimycin.af.	0
#27	polymyxin.af.	18088
#28	exp colistimethate/	1339
#29	(colimycin methane sulfonate or colimycin methanesulfonate or colimycin methansulfonate or coliracin or colistimethane sodium or colistimethate sodium or colistin mesylate or colistin methane sulfonate or colistin methanesulfanate or colistin methanesulphonate or colistin sodium methanesulfonate or colistin sulphomethane or colistine methane sulfonate or colistine methanesulfonate or colobreathe or coly mycin injectable or coly mycin m or colymycin injectable or methacolimycin or promixin or sodium colistimethate).af.	484
#30	"colistimethat* ".af.	1405
#31	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	37951
#32	exp dornase alfa/	2056
#33	dornase alfa.af.	2096
#34	dornase alpha.af.	168
#35	dornase.af.	2166
#36	pulmozyme.af.	629
#37	recombinant deoxyr bonuclease.af.	0
#38	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	2202
#39	31 or 38	39890
#40	15 and 39	72
#41	40 and 2017:2020.(sa_year).	19

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 01.03.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Kartagener Syndrome] explode all trees	12
#2	MeSH descriptor: [Ciliary Motility Disorders] explode all trees	27

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	("Kartagener syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#4	(immotile ciliary syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#5	(ciliary dyskinesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#6	(primary ciliary dyskinesia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#7	("ciliostasis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	84
#9	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees	211
#10	(colistin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	520
#11	(colistin sulfate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#12	#9 or #10 or #11	520
#13	(dornase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	168
#14	("dornase alfa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#15	("dornase alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#16	("dornase a"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#17	("dornase-alfa"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139
#18	("dornase-alpha"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31
#19	("dornase-a"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
#20	("Pulmozyme"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81
#21	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	240
#22	#12 or #21	757
#23	#8 and #22	2
#24	#23 Publication Year from 2020	0