



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Plaquenil (hydroksychlorochina)

we wskazaniach:

toczeń rumieniowaty układowy,
toczeń rumieniowaty krążkowy,
podostry toczeń rumieniowaty skórny,
niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty,
ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów,
liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena,
układowe zapalenie naczyń

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.19.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.9.2018)

Data ukończenia: 07.07.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

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

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

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia.....	5
2	Rekomendacje kliniczne.....	6
3	Wskazanie dowodów naukowych	13
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	13
3.2	Opis i wyniki badań włączonych do analizy.....	13
3.3	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	25
3.4	Podsumowanie	27
4	Opinie ekspertów klinicznych	29
5	Podsumowanie	30
6	Źródła	34
7	Załączniki	36
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji.....	36

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.9.2018 (nr w BIP 25/2018).

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 33/2018 w sprawie zasadności wydania zgód na refundację w ramach importu docelowego leków Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg, oraz Quensyl (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg, we wskazaniach:

- toczень rumieniowaty układowy,
- toczень rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczень rumieniowaty skórny,
- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- liszaj płaski mieszkowy,
- zespół Sjögrena,
- układowe zapalenie naczyń.

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

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

Należy zauważyć, iż lek Plaquenil był przedmiotem oceny Agencji również w 2013 r. Poniżej zebrano oceniane wskazania wraz z decyzjami Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w sprawie zasadności wydania zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Plaquenil.

Tabela 1. Decyzje AOTMiT w sprawie zasadności wydania zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Plaquenil wydaje w 2013 r.

Wskazanie	Nr zlecenia w BIP AOTMiT	Nr Stanowiska Rady Przejrzystości	Decyzja Rady Przejrzystości	Nr Rekomendacji Prezesa Agencji	Decyzja Prezesa Agencji
Układowy toczень rumieniowaty	004/2013	30/2013	pozytywna	15/2013	pozytywna
Twardzina układowa	005/2013	31/2013	negatywna	16/2013	negatywna
Zespół Sjögrena	006/2013	32/2013	negatywna	17/2013	negatywna
Reumatoidalne zapalenie stawów	007/2013	33/2013	negatywna	18/2013	negatywna
Mieszana choroba tkanki łącznej, kiedy dominują objawy tocznia rumieniowatego układowego	022/2013	50/2013	pozytywna	33/2013	pozytywna
Układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości	074/2013 075/2013	87/2013	negatywna	62/2013	negatywna

Wskazanie	Nr zlecenia w BIP AOTMiT	Nr Stanowiska Rady Przejrzystości	Decyzja Rady Przejrzystości	Nr Rekomendacji Prezesa Agencji	Decyzja Prezesa Agencji
Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego	076/2013 077/2013				
Niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod	244/2013	218/2013	pozytywna	141/2013	pozytywna

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1017.2021.1.AB dołączono dane dotyczące refundacji w ramach importu docelowego w 2020 r. leku Plaquenil, tabletki 200 mg.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena produktu leczniczego Plaquenil (tabletki 200 mg x 30 szt.) wynosi 36,48 zł. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki zawierająca marżę hurtową (informacje na dzień: 08.05.2021 r.).

Łączna kwota zgód na refundację produktu Plaquenil (tabletki 200 mg x 30 szt.) w 2020 r. wyniosła ok. 50,5 tys. zł netto (z uwzględnieniem marży hurtowej). W 2020 r. liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 120.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba wydanych zgód na refundację produktu Plaquenil (tabletki 200 mg x 30 szt.) w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w 2020 r.

Wskazanie	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]	Inne produkty lecznicze sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
Toczeń rumieniowaty układowy	98 / 127	1 143	41 696,64	brak
Toczeń rumieniowaty krążkowy	1 / 1	12	437,76	brak
Podostry toczeń rumieniowaty skórny	3 / 5	42	1 532,16	brak
Niezróżnicowana choroba tkanki łącznej	2 / 2	12	437,76	brak
Mieszana choroba tkanki łącznej	7 / 10	72	2 626,56	brak
Rumień guzowaty	1 / 1	6	218,88	brak
Ziarniniak obrączkowy	1 / 1	12	437,76	brak
Reumatoidalne zapalenie stawów	1 / 2	18	656,64	brak
Liszaj płaski mieszkowy	1 / 1	6	218,88	brak
Zespół Sjögrena	3 / 4	36	1 313,28	brak
Układowe zapalenie naczyń	2 / 3	24	875,52	brak
Łącznie	120 / 157	1383	50 451,84	nd

2 Rekomendacje kliniczne

W 21.06.2021 roku przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (http://www.dynamed.com);
- European League Against Rheumatism (<https://www.eular.org/>);
- Rare Diseases (<http://www.orpha.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org/>);
- Haute Autorité de santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (<https://www.ahrq.gov/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: toczeń rumieniowaty układowy / systemic lupus erythematosus, toczeń rumieniowaty krążkowy / discoid lupus erythematosus, podostra postać skórna tocznia rumieniowatego / subacute cutaneous lupus erythematosus, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej / undifferentiated connective tissue disease, mieszana choroba tkanki łącznej - mixed connective tissue disease, rumień guzowaty / erythema nodosum, ziarniniak obrączkowy / granuloma annulare, reumatoidalne zapalenie stawów / rheumatoid arthritis, liszaj płaski mieszkowy / lichen planopilaris, zespół Sjögrena / Sjögren syndrome, układowe zapalenia naczyń / systemic vasculitis.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych dla wskazań: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz mieszana choroba tkanki łącznej. Odnaleziono jedynie publikacje Chaigne 2019 oraz Antunes 2019, w których przeprowadzono systematyczny przegląd aktualnych wytycznych klinicznych w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD) oraz niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej (UCTD). We wnioskach z tych przeglądów autorzy publikacji wskazali, iż nie ma obecnie jednego spójnego postępowania terapeutycznego w chorobach tkanki łącznej, natomiast możliwości leczenia MCTD ograniczają się do hydroksychlorochiny, kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Dla pozostałych wskazań łącznie opisano 15 dokumentów, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Przegląd postępowania w ocenianych wskazaniach wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Toczeń rumieniowaty układowy	
EULAR 2019 (Europa)	<p>Zalecane leczenie tocznia rumieniowatego układowego (SLE):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O ile nie ma przeciwwskazań hydroksychlorochina (HCQ) zalecana jest u wszystkich pacjentów z SLE [1b/A], w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg/ masy ciała. W przypadku braku czynników ryzyka retinopatii, okulistyczne badanie przesiewowe (za pomocą badania pola widzenia i/lub spektralnej tomografii) należy wykonać na początku leczenia, po 5 latach, a następnie co roku. 2. Glikokortykoidy (GKS) - mogą być stosowane w różnych dawkach i drogach podania, zależących od rodzaju i stanu zajętego narządu [2b/C]. 3. Leki immunosupresyjne - u pacjentów nieodpowiadających na HCQ (w monoterapii lub w połączeniu z GC) lub u pacjentów niezdolnych do zmniejszenia GC poniżej dawek dopuszczalnych dla długotrwałego stosowania, należy rozważyć dodanie środków immunomodulujących / immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, [1b/B] azatiopryna [2b/C] lub mykofenolan [2a/B];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Leki biologiczne - u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (połączenie HCQ i GC z lekami immunosupresyjnymi lub bez), zdefiniowaną jako resztkowa aktywność choroby uniemożliwiająca zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i/lub częste nawroty, należy rozważyć dodatkowe leczenie belimumabem [1a/A]. W przypadku choroby zagrażającej narządom, odpornej na leczenie lub z nietolerancją/przeciwwskazaniami do standardowych leków immunosupresyjnych można rozważyć zastosowanie rytuksymabu [2b/C].</p> <p>Skuteczność hydroksychlorochiny w leczeniu SLE została potwierdzona w badaniach z przepisaną dawką 6,5 mg/kg/dzień, jednakże w oparciu o istniejące dowody sugerujące, że ryzyko toksyczności jest bardzo niskie dla dawek poniżej 5 mg/kg rzeczywistej masy ciała, dzienna dawka tego leku nie powinna przekraczać tego progu. Pozostaje jednak do potwierdzenia, czy niższa dawka będzie miała porównywalne efekty kliniczne.</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1a - Przeglądy systematyczne z jednorodnymi RCT</p> <p>1b - Pojedyncze badania RCT</p> <p>2a - Przeglądy systematyczne badań kohortowych</p> <p>2b - Pojedyncze badania kohortowe (lub niskiej jakości RCT)</p> <p>3a - Przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>3b - Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</p> <p>4 - serie przypadków</p> <p>5 - opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A - spójne dowody z badań poziomu 1</p> <p>B - spójne dowody z badań poziomu 2 lub 3, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1</p> <p>C - dowody z badań poziomu 4, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 2 lub 3</p> <p><u>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: EULAR</u></p>
BSR 2018 (Wik. Brytania)	<p>Postępowanie w przypadku łagodnego SLE obejmuje stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksychlorochiny (HCQ) [1++/A]; • metotreksatu [1+/A]; • małych dawek NLPZ [3/D]; • prednizolonu w małych dawkach (<7,5 mg/dzień) [2/C]; • ochrony przeciwsłonecznej (kremy UV-A i UV-B) [2++/B]. <p>Postępowanie w przypadku umiarkowanego SLE obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie wyższych dawek prednizolonu (do 0,5 mg/kg/dzień) [2+/C] lub stosowanie domięśniowych [4/D] lub dożylnych dawek metyloprednizolonu [2+/C]. • Leki immunosupresyjne są często wymagane do kontrolowania czynnej choroby i są środkami pozwalającymi na zmniejszenie dawki stosowanych steroidów [2+/C], co w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko narastania długoterminowych szkód [4/D]; • MTX [1+/A], AZA [2+/C], MMF [2++/B], cyklosporyna [2+/C] i inne inhibitory kalcyneuryny [3/D] należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczająca; • W przypadkach opornych należy rozważyć stosowanie belimumabu [1+/B] lub rytuksymabu [2+/C]. <p>Postępowanie w przypadku ciężkiej postaci SLE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy immunosupresyjne dla ciężkiej, aktywnej postaci SLE obejmują dożylnie stosowanie metyloprednizolonu (2+/C) lub doustny prednizolon w dużych dawkach (do 1 mg/kg/dzień) [4/D] w celu wywołania remisji lub częściej w ramach protokołu leczenia innym lekiem immunosupresyjnym [4/D]; • MMF lub CYC są stosowane w większości przypadków toczniowego zapalenia nerek [2++/B]; • Terapie biologiczne belimumab [1+/B] lub rytuksymab [2+/C] należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, gdy pacjenci nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji; <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p>1++ Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2- Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>3 Badania niesystemowe – opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.</p> <p>4 Opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systemowy lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki</p> <p>B - Dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+</p> <p>C - Dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++</p> <p>D - Dowody klasy 3 i 4 lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+</p> <p><u>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BSR</p>
Toczeń rumieniowaty krążkowy	
<p>PTD 2018 (Polska)</p>	<p>W wytycznych nie przedstawiono osobnych zaleceń dla leczenia krążkowej (ogniskowej) postaci tocznia rumieniowatego (ang. discoid lupus erythematosus - DLE).</p> <p>Lekami pierwszego wyboru są hydroksychlorochina (HCQ) i chlorochina (CQ). Retinoidy stosowane ogólnie uznawane są za lek drugiego wyboru, zwłaszcza w niepowodzeniu leczniczym u pacjentów z DLE.</p> <p><u>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, brak informacji o źródle finansowania</u></p>
<p>BAD 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie systemowe obejmuje przede wszystkim leki antymalaryczne: hydroksychlorochinę i mepakrynę (które mogą być stosowane w połączeniu). Ponieważ działanie tych leków jest wolne, niektórym pacjentom można przez krótki czas przepisywać doustne kortykosteroidy. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować dodatkowych leków, w tym leków immunomodulujących: metotreksat i mykofenolan mofetylu</p> <p>W leczeniu miejscowym stosuje się silne kremy sterydowe bądź zastrzyki, kremy i maści zmniejszające dawki kortykosteroidów oraz kamuflaż skóry stosowany w miejscach występowania blaszki miazdżycowej lub blizny. Inne terapie, które mogą być oferowane dodatkowo lub jako alternatywa dla miejscowych kortykosteroidów, to miejscowo stosowane inhibitory kalcineuryny, pimekrolimus i takrolimus.</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</u></p>
Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego	
<p>PTD 2018 (Polska)</p>	<p>W wytycznych nie przedstawiono osobnych zaleceń dla leczenia podostrej skórnej postaci tocznia rumieniowatego (SCLE). W przebiegu SCLE przeważają bóle mięśni i stawów, a spośród różnych postaci skórnych tocznia rumieniowatego ten podtyp jest częściej niż inne prowokowany przez leki.</p> <p><u>Leczenie ogólne skórnej postaci tocznia rumieniowatego:</u></p> <p>Leki pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksychlorochina (HCQ), • chlorochina (CQ) <p>Leki drugiego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (zwłaszcza w przypadkach SCLE i w skojarzeniu z lekami przeciwmalarycznymi) • retinoidy: acytretyna i izotretynoina (zwłaszcza w niepowodzeniu leczniczym u pacjentów z SCLE) • sulfony <p>Leki trzeciego wyboru</p> <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu <p>Terapia ogólna lekami przeciwmalarycznymi jest nie tylko skuteczna we wszystkich skórnych postaciach tocznia rumieniowatego, lecz może także zapobiegać rozwojowi zmian narządowych. Dotyczy to zwłaszcza HCQ. Lek ten wydłuża okresy remisji, zmniejsza liczbę nawrotów, a także ogranicza uszkodzenie narządów wewnętrznych</p> <p>Przed włączeniem preparatów przeciwmalarycznych rekomendowane jest badanie okulistyczne. Coroczna kontrola okulistyczna wymagana jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka i u wszystkich, którzy przyjmują lek ponad 5 lat. We wszystkich podtypach klinicznych CLE, zwłaszcza w przypadkach nasilonych i rozsianych, jako lek pierwszego wyboru rekomendowana jest HCQ, ponieważ ma lepszy profil bezpieczeństwa niż CQ.</p> <p>Leki przeciwmalaryczne są szczególnie przydatne w leczeniu pacjentów z ryzykiem rozwoju zmian narządowych. Maksymalna dzienna dawka dla HCQ wynosi 5–6,5 mg/kg należnej masy ciała, natomiast dla CQ – 2,3–3 mg/kg należnej masy ciała. Nie należy łączyć tych leków ze względu na potencjalnie toksyczne działanie na narząd wzroku.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR 2019 (Europa)</p>	<p>W przypadku skórnej postaci tocznia rumieniowatego zdecydowanie zalecana jest skuteczna ochrona przed promieniowaniem ultrafioletowym za pomocą filtrów przeciwsłonecznych o szerokim spektrum działania oraz zaprzestanie palenia.</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu choroby obejmuje leki miejscowe, GKS i/lub inhibitory kalcyneuryny (CNI) oraz leki przeciwmalaryczne, z GKS lub bez (te ostatnie w dawce w zależności od stopnia zaawansowania zmian skórnych). Hydroksychlorochina (HCQ) jest częściej wybieranym lekiem przeciwmalarycznym w porównaniu do chlorochiny, ze względu na większą skuteczność, natomiast mepakryna (chinakryna) jest zalecana w przypadku ryzyka retinopatii.</p> <p>Belimumab i rytuksymab również wykazały skuteczność w skórnych postaciach tocznia rumieniowatego, aczkolwiek badania nie obejmowały oceny aktywności dla zmian skórnych. W niektórych postaciach skuteczny może być również talidomid.</p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: EULAR</i></p>
Rumień guzowaty	
<p>BAD 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>U większości osób z rumieniem guzowatym objawy grudkowate goją się samoistnie w ciągu 3 do 8 tygodni. Jeśli zostanie zidentyfikowana przyczyna zakaźna, można zastosować leczenie antybiotykami.</p> <p>Niektórzy pacjenci mogą wymagać leczenia w celu złagodzenia objawów, takiego jak leżenie w łóżku, unoszenie nóg i niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku dłuższej lub często występującej choroby można zastosować szereg innych metod leczenia, takich jak steroidy w tabletkach.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</i></p>
Ziarniniak obrączkowaty	
<p>EDF 2019</p>	<p>Wytyczne dotyczą zastosowania terapii fotodynamicznej (ang. photodynamic therapy – PDT) w dermatologii. PDT jest rekomendowana w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego [siła rekomendacji C, poziom dowodów III]. Rekomendację wydano na podstawie wyników badania Weisenseel 2008.</p> <p><i>Brak definicji siły zaleceń oraz informacji o źródle finansowania i konflikcie interesów.</i></p>
<p>BAD/BPG 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów na poparcie jakiegokolwiek zalecenia dotyczącego leczenia ziarniniaka obrączkowatego.</p> <p><i>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów, nie otrzymano finansowania.</i></p>
<p>BAD 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Obecnie nie ma skutecznego leczenia. Decyzje są zwykle podejmowane na podstawie podtypu ziarniniaka pierścieniowego. Ponieważ lokalizacja ziarniniaka pierścieniowego jest ograniczona do kilku miejsc i ma tendencję do samoistnej poprawy z czasem, leczenie jest zwykle niepotrzebne. Objawowe leczenie jest ograniczone do kremów lub maści steroidowych. Krioterapia może być opcją leczenia małych ognisk, lecz może pozostawić trwałe blizny.</p> <p>Dowody na leczenie, które działa w uogólnionym ziarniniaku pierścieniowym są ograniczone. Leczenie światłem ultrafioletowym i silnymi lekami, takimi jak tabletki steroidowe, antybiotyki, leki przeciwmalaryczne, izotretynoina, cyklosporyna i dapson, pomagają w indywidualnych przypadkach, ale u zdecydowanej większości pacjentów objawy ziarniniaka pierścieniowego nie uzasadniają ich stosowania.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</i></p>
Reumatoidalne zapalenie stawów	
<p>EULAR 2019 (Europa)</p>	<p>Terapię DMARDs należy rozpocząć zaraz po zdiagnozowaniu RZS. [1a, A]</p> <p>Celem leczenia powinno być osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby. [1a, A]</p> <p>Leczenie powinno być zmodyfikowane po 3 miesiącach bez osiągnięcia poprawy lub 6 miesiącach bez osiągnięcia celu terapeutycznego. [2b, B]</p> <p>Metotreksat powinien być częścią leczenia pierwszego rzutu. [1, A]</p> <p>W razie przeciwwskazań lub nietolerancji MTX, w pierwszym rzucie należy rozważyć zastosowanie leflunomidu lub sulfasalazyny. [1a, A]</p> <p>Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs pierwszego rzutu, należy rozważyć inne csDMARDs (hydroksychlorochina), o ile nie występują złe czynniki prognostyczne. [5, D]</p> <p>Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu csDMARDs pierwszego rzutu, a złe czynniki prognostyczne są obecne, należy włączyć bDMARDs bądź tsDMARDs. [1a, A]</p> <p>W przypadku trwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawek csDMARDs. [2b, B]</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>1a – dowody z metaanaliz RCT;</i></p> <p><i>1b – dowody z co najmniej 1 RCT;</i></p> <p><i>2 – dowody z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego;</i></p> <p><i>3 – dowody z badania opisowego;</i></p> <p><i>4 – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie;</i></p> <p><i>5 – bd.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3.</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: EULAR</u></p>
<p>NICE 2018/2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia RZS</p> <p>Leczenie pierwszego rzutu obejmuje csDMARDs: doustny metotreksat, leflunomid lub sulfasalazynę podane najwcześniej jak to możliwe. W przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu zamiast ww. leków można zastosować hydroksychlorochinę.</p> <p>W chwili rozpoczęcia leczenia nowym csDMARDs można rozważyć krótkotrwałe włączenie GKS.</p> <p>Jeżeli pomimo zwiększenia dawki nie osiągnięto celu terapeutycznego, można włączyć dodatkowy csDMARDs.</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii csDMARDs można włączyć biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARDs) oraz leczenie celowane.</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń, źródle finansowania i konflikcie interesów.</u></p>
Liszaj płaski mieszkowy	
<p>EAD/EDF 2020 (Europa)</p>	<p><u>Leczenie I linii liszaja płaskiego mieszkowego (LPP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterydy miejscowe (bardzo silne, silne, łagodne) • Miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów • Steroidy ogólnoustrojowe (30-80 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu) • Cyklosporyna w podaniu ogólnoustrojowym (3–10 mg/kg/dobę) • Hydroksychlorochina (200-400 mg/dzień lub 6,5 mg/kg dziennie przez 6 do 12 miesięcy) • Metotreksat (15 mg/tygodniowo przez 6 mies.) • Inhibitory kalcyneuryny miejscowe (głównie takrolimus) <p><u>Leczenie II linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinoidy ogólnoustrojowe, takie jak acytretyna • Tetracyklina / doksycyklina • Mykofenolan mofetylu • Adalimumab • Pioglitazon • Roztwór minoksydylu • Talidomid • Rytuksymab <p><u>Brak informacji o sile zaleceń.</u></p> <p><u>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: EAD</u></p>
Zespół Sjögrena	
<p>EULAR 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia zespołu Sjögrena</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne zalecają stosowanie ogólnoustrojowych terapii immunomodulujących/immunosupresyjnych (glikokortykosteroidami, lekami przeciwmalarycznymi (HCQ), lekami immunosupresyjnymi, dożylnymi immunoglobulinami i lekami biologicznymi) u pacjentów z aktywną chorobą ogólnoustrojową (poziom dowodów: na; LoA 9.1). • Syntetyczne środki immunosupresyjne powinny być stosowane głównie jako środki oszczędzające GKS (LoE 4, LoA 8.9). • U pacjentów z ciężką, oporną na leczenie chorobą ogólnoustrojową można rozważyć terapie celowane na komórki B (LoE 1b, LoA 8.6). • Podejście ogólnoustrojowe może być zgodne z sekwencyjnym (lub skojarzonym) stosowaniem GKS, środków immunosupresyjnych i biologicznych (LoE 5, LoA 8.6). • Leczenie chłoniaka z komórek B powinno być zindywidualizowane zgodnie ze specyficznym podtypem histologicznym i stadium choroby (LoE 4, LoA 9.7).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu suchości jamy ustnej nie zaleca się stosowania hydroksychlorochiny, doustnych GKS, środków immunosupresyjnych i rytuksymabu. W leczeniu suchości oka nie zaleca się stosowania hydroksychlorochiny, środków immunosupresyjnych lub rytuksymabu. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1a - Przeglądy systematyczne z jednorodnymi RCT</p> <p>1b - Pojedyncze badania RCT</p> <p>2a - Przeglądy systematyczne badań kohortowych</p> <p>2b - Pojedyncze badania kohortowe (lub niskiej jakości RCT)</p> <p>3a - Przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>3b - Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</p> <p>4 - serie przypadków</p> <p>5 - opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - spójne dowody z badań poziomu 1</p> <p>B - spójne dowody z badań poziomu 2 lub 3, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1</p> <p>C - dowody z badań poziomu 4, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 2 lub 3</p> <p><u>Cześć autorów zgłosiła konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: EULAR.</u></p>
Układowe zapalenia naczyń	
GFEV 2020 (Francja)	<p>Wytyczne dotyczą martwiczego układowego zapalenia naczyń (SNV). Hydroksychlorochina nie jest wymieniana jako opcja terapeutyczna.</p> <p>Leczenie polega na stosowaniu skojarzenia kortykosteroidów z lekiem immunosupresyjnym, najczęściej z cyklofosfamidem. Lekiem pierwszego wyboru jest prednizolon w dawce 1 mg/kg/dobę. Alternatywnymi technologiami są skojarzenia glikokortykosteroidów z metotreksatem lub cyklofosfamidem.</p> <p>W razie potrzeby można również zastosować rytuksymab. Należy pamiętać, że azatiopryna nigdy nie okazała się skuteczna w leczeniu indukcyjnym zapalenia naczyń związanego z ANCA.</p> <p><u>Brak informacji o sile zaleceń.</u></p> <p><u>Cześć autorów zadeklarowała konflikt interesów.</u></p> <p><u>Źródło finansowania: The French Rare Diseases Healthcare Network.</u></p>

Skróty: EULAR – European League Against Rheumatism; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby; csDMARDs – klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby; bDMARDs – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; tsDMARDs – celowane leki modyfikujące przebieg choroby; GKS – glikokortykosteroidy, MTX – metotreksat; RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; MMF - mykofenolan mofetylu, CYC - cyklofosfamid, SLE - tocząc rumieniowaty układowy, CLE - postać skórna tocznia rumieniowatego, HCQ - hydroksychlorochina, CQ - chlorochina, SCLE - podostra postać skórna tocznia rumieniowatego, CNI - inhibitory kalcyneuryny, PDT - terapia fotodynamiczna, LPP - liszaj płaski mieszkowy, GFEV - Grupa badawcza ds. zapalenia naczyń we Francji

Większość odnalezionych rekomendacji, podobnie jak w poprzednim raporcie z 2018 roku, zaleca stosowanie hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach. Jedynie odnalezione francuskie wytyczne GFEV 2020 dotyczące leczenia martwiczej postaci układowego zapalenia naczyń, wytyczne BAD/BPG 2019 dotyczące leczenia ziarniniaka obrączkowego oraz brytyjskie BAD 2021 dotyczące leczenia rumienia guzowatego nie brały pod uwagę tej substancji.

Rekomendacje EULAR 2019 dotyczące terapii tocznia rumieniowatego układowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny, jako leku I rzutu, w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg masy ciała dziennie, pomimo iż skuteczność tego leku została potwierdzona w badaniach z dawką 6,5 mg/kg/dzień. Jest to spowodowane ryzykiem toksycznego wpływu stosowania HCQ na siatkówkę oka. Autorzy wytycznych dodają, że skuteczność niższej dawki należałoby potwierdzić w badaniach klinicznych.

Wytyczne dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego krążkowego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 zalecają stosowanie hydroksychlorochiny jako leku pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Podobną rekomendację zawarto w ulotce Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2021 roku.

Wg PTD 2018 terapia ogólna lekami przeciwmalarycznymi (w tym HCQ) jest również skuteczna we wszystkich skórnych postaciach tocznia rumieniowatego. Wg EULAR 2019 hydroksychlorochina (HCQ) jest częściej wybieranym lekiem przeciwmalarycznym w porównaniu do chlorochiny, ze względu na większą skuteczność, natomiast w przypadku ryzyka retinopatii zalecana jest mepakryna (chinakryna).

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (EULAR 2019 i NICE 2020) wskazują, iż obecnie leczenie pierwszego rzutu obejmuje przede wszystkim klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs). Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, natomiast wg NICE w przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu można zastosować hydroksychlorochinę.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi EAD/EDF 2020 hydroksychlorochina jest również wymieniana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu liszaja płaskiego mieszkowego. Podobnie w przypadku leczenia zespołu Sjogrena wytyczne EULAR 2020 wymieniają ten lek jako opcję terapeutyczną obok glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, dożylnych immunoglobulin oraz leków biologicznych. Hydroksychlorochina nie jest natomiast zalecana w przypadku suchości jamy ustnej czy suchości oka.

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w lutym 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Plaquenil zawierającego hydroksychlorochinę w leczeniu chorób autoimmunologicznych wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21 czerwca 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.03.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.9.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na:

- toczeń rumieniowaty układowy,
- toczeń rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczeń rumieniowaty skórny,
- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- liszaj płaski mieszkowy,
- zespół Sjögrena,
- układowe zapalenie naczyń.

Interwencja: Plaquenil (hydroksychlorochina).

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy), w razie ich braku wyszukiwano badania o mniejszej wiarygodności. Nie uwzględniano abstraktów konferencyjnych. Do przeglądu dla poszczególnych wskazań włączano badania o nie niższej jakości, jak uwzględniane w opracowaniu nr OT.4311.9.2018.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Wyniki dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w podziale na poszczególne wskazania. Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny w różnych wskazaniach uwzględniających przynajmniej jedno z ocenianych wskazań.

Toczeń rumieniowaty: układowy, krążkowy, podostry skórny

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego dla wskazania toczeń rumieniowaty układowym odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: Guillotino 2018 (oceniający wpływ leczenia hydroksychlorochiną (HCQ) u kobiet w ciąży z SLA na wzrost płodu oraz częstość przedwczesnych urodzeń), Tao 2019 (oceniający wpływ leczenia HCQ na profil lipidowy pacjentów z SLA), Duan 2021 (dotyczący wpływu terapii HCQ na kobiety w ciąży z SLA

oraz płód) oraz Papachristos 2021 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii (m.in. HCQ) stosowanych w leczeniu neurologicznych i psychiatrycznych objawów toczenia rumieniowatego układuwego).

Natomiast dla wskazania toczeń rumieniowaty skórny (w tym m.in. typ podostry i krążkowy) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: Hannon 2021 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo m.in. HCQ w leczeniu objawów skórnych w przebiegu toczenia rumieniowatego układuwego), Fairely 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii m.in. HCQ w leczeniu toczenia rumieniowatego skórnoego), Shipman 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii HCQ w leczeniu toczenia rumieniowatego skórnoego).

Charakterystykę oraz wyniki włączonych przeglądów systematycznych opisano w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych dot. hydroksychlorochiny w leczeniu toczenia rumieniowatego układuwego, skórnoego oraz krążkowego

Źródło	Metodyka	Wyniki
Toczeń rumieniowaty układuwego		
<p>Tao 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> otrzymano granty od: National Natural Science Foundation of China, Science and Technology Innovation Team of Henan, Youth Foundation of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University to Jin Shang, Foundation and Frontier Technology Research Program of Henan Province</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przeгляд systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: Zebranie dowodów oceniających wpływ leków przeciwmalarycznych w tym HCQ na stężenie lipidów w surowicy u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE)</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 01.09.2018 r.)</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne ze szczegółowymi danymi, • populacja: pacjenci spełniający kryteria American College of Rheumatology (ACR) dla SLE, bez chorób wywołanych dyslipidemią, nieprzyjmujący aktualnie leków hipolipemicznych, • interwencje: CQ lub HCQ, • oceniane punkty końcowe: poziom lipidów w surowicy (cholesterol całkowity (TC), trójglicerydy (TG), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C), cholesterol frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL-C) <p>Włączone badania: 8 badań (2 badania RCT, 2 badania kohortowe oraz 4 badania liniczno-kontrolne):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wallace 1990 – badanie kohortowe, N=53 kobiety ≥ 16 r.ż. Dawka HCQ: 200 mg/dobę + steroidy 8 mg/dobę vs steroidy 10,83 mg/dobę • Kavanaugh 1997 – badanie RCT, N=11 kobiet, średnia dawka HCQ: 400 mg/dobę vs placebo • Rahman 1999 – badanie kohortowe, N=382 pacjentów, średnia dawka HCQ 400 mg/dobę lub CQ 250 mg/dobę + prednizolon 10,4 mg/dobę vs prednizolon 10,1 mg/dobę • Tam 2000 – badanie kliniczno-kontrolne, N=123 pacjentów (89% kobiet), średnia dawka HCQ 355 mg/dobę lub CQ 205 mg/dobę vs brak leków przeciwmalarycznych • Borba 2001 – badanie kliniczno-kontrolne, N=29 kobiet, średnia dawka CQ 250 mg/dobę + prednizolon 12,5 mg/dobę vs 10 mg/dobę • Sachet 2007 – badanie kliniczno-kontrolne, N=20 kobiet, dawka CQ 250 mg/dobę vs brak leczenia • Meng 2014 – badanie RCT, N=72 pacjentów (88% kobiety), dawka HCQ 400 mg/dobę + 	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą wykazał, że stosowanie CQ lub HCQ (n=336) vs grupa kontrolna (n=381), u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym wiąże się z IS niższym poziomem w surowicy krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cholesterolu całkowitego: WMD=-21,40 mg/dL (95% CI: -27,62; -15,18) p<0.00001, test heterogeniczności: I²=0%, p=0.71; • trójglicerydów: WMD=-29,07 mg/dL (95% CI: -45,28; -12,86) p=0,0004, test heterogeniczności: I²=48%, p=0.07; • cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości: WMD=-16,25 mg/dL (95% CI: -28,82; -3,68) p=0,01, test heterogeniczności: I²=73%, p=0.001; • cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości, WMD=-6,41 mg/dL (95% CI: -12,39; -0,44) p=0,04, test heterogeniczności: I²=67%, p=0,02 <p>Nie wykazano IS różnic między grupą leczoną HCQ lub CQ, a grupą kontrolną, w poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości, WMD= 4,42 mg/dL (95% CI: -1,21; 10,06) p=0,12; test heterogeniczności: I²=70%, p=0,003. <p>Analiza podgrup (ze względu na stosowanie przez pacjentów terapii HCQ lub CQ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w podgrupie pacjentów stosującej HCQ w porównaniu do kontroli odnotowano IS niższy poziom w surowicy krwi cholesterolu całkowitego (WMD=-21,05 mg/dL (95% CI: -30,93; -11,17)). Nie wykazano IS różnic między grupami, w przypadku pozostałych ocenianych poziomów lipidów.

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>prenizol 5-10 mg/dobę vs prednizolon 5-10 mg/dobę</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ali Abdala 2017 – badanie kliniczno kontrolne, N=38 kobiet, dawka HCQ 400 mg/dobę vs brak leczenia HCQ <p>Metodyka: metaanaliza z użyciem modelu z efektem zmiennym, przeprowadzona za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3. Różnice między grupą badaną, a kontrolną obliczono za pomocą WMD (<i>ang. weighted mean difference</i>, średnia ważona różnic)</p> <p>Ograniczenia: mała ilość badań RCT, różnice w populacji włączonej do poszczególnych badań</p>	
<p>Guillotini 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> publikacja została zainicjowana przez autorów po seminarium prowadzonym przez Roche Chugai na temat logistyki metaanaliz</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: wpływ leczenia hydroksychlorochiną (HCQ) kobiet w ciąży z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR, <i>ang. intrauterine growth restriction</i>) oraz urodzenie dziecka przedwcześnie</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Scopus, Cochrane Library (publikacje od 1985 r. do 2015 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne ze szczegółowymi danymi dot. ciąży i płodu • populacja: ciężarne kobiety z SLE (powierzone wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR)) • interwencja: HCQ • komparator: brak terapii HCQ • oceniane punkty końcowe: wystąpienie przedwczesnego porodu definiowanego jako poród przed 37. tygodniem ciąży, ocena IUGR (masa urodzeniowa poniżej 10 centyla), dodatkowe punkty końcowe: poronienie (samoistna utrata płodu przed 20. tygodniem ciąży) urodzenie martwego dziecka (spontaniczna śmierć płodu po 20. tygodniu ciąży), poród donoszony (przerwanie ciąży żywym porodem po 37 tygodniach ciąży) <p>Włączone badania: 6 badań (3 badania kohortowe i 3 serie przypadków)</p> <p>Liczba pacjentek w ciąży: w grupie HCQ n=308, w grupie kontrolnej n=562</p> <p>Metodyka: metaanaliza z użyciem modelu z efektem stałym, przeprowadzona za pomocą oprogramowania Review Manager 5.3.</p> <p>Ograniczenia: heterogeniczność badań, brak danych dot. dawkowania HCQ</p>	<p>W grupie pacjentek stosujących HCQ stwierdzono 69/308 przedwczesnych urodzeń, natomiast w grupie kontrolnej 562/159, nie zaobserwowano IS różnic między grupami, OR=0,57 (95% CI: 0,28; 1,15), test heterogeniczności: I²=48%.</p> <p>Ocena wpływu leczenia HCQ na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR, <i>ang. intrauterine growth restriction</i>) została przeprowadzona na podstawie 5 włączonych badań, wykazano brak IS różnicy między grupą HCQ, a grupą kontrolną, OR=0,60 (95% CI: 0,23; 1,54), test heterogeniczności: I²=65%.</p> <p>Poronienia oceniono w 5 badaniach, z częstością wynoszącą od 5,9 do 24,5%. W 2 badaniach (Clowse 2006 i Al. Arfaj 2010) odnotowano większą częstość poronień w grupie stosującej HCQ niż w grupie kontrolnej - odpowiednio 12,5% vs 3,7% i 32% vs 22,5%. Częstość urodzeń żywych nie różniła się w grupie stosującej HCQ od grupy kontrolnej (w zakresie od 70,2% do 94,9%), z wyjątkiem badania Chen 2015, w którym częstość ta wyniosła 42,9% w grupie HCQ w porównaniu do 100% w grupie kontrolnej.</p>
<p>Duan 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of Chin</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p>Cel opracowania: wpływ leczenia hydroksychlorochiną (HCQ) na kobiety w ciąży z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) oraz płód</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library (publikacje od powstania bazy do 30.04.2020 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne ze szczegółowymi danymi dot. ciąży i płodu. 	<p>W grupie stosującej HCQ odnotowano IS niższą szansę wystąpienia stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia i urodzenia przedwcześnie niż w grupie kontrolnej, odpowiednio OR=0,35 (95% CI: 0,21; 0,59), OR=0,41, 95% CI: 0,19; 0,89) i OR=0,55 (95% CI: 0,36; 0,86).</p> <p>Nie stwierdzono IS różnic między grupami w pozostałych ocenianych punktach tj częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespołu HELLP (OR=0,88, 95% CI: 0,19; 3,96), • cukrzycy ciążowej (OR=2,3, 95% CI: 0,44; 12,12), • incydentów zakrzepowych (OR=0,26, 95% CI: 0,05; 1,51)

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> populacja: ciężarne kobiety z SLE interwencja: HCQ (dawka 200-400 mg/dobę) komparator: brak terapii HCQ oceniane punkty końcowe: dotyczące kobiety ciężarnej: wystąpienie stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia, zespół HELLP, cukrzycy ciążowej, zdarzeń zakrzepowych, samoistnych poronień lub poronień z przyczyn naturalnych, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, małowodzie. Dotyczące płodu: poród żywy, wcześniactwo (poród poniżej 37. tygodnia ciąży), urodzenie martwego dziecka, wady wrodzone, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (IUGR), niska masa urodzeniowa, wewnątrzmaciczna niewydolność serca i 5-minutowy wynik w skali APGAR <7. <p>Włączone badania: 9 badań (4 badania kohortowe retrospektywne, 3 kliniczno-kontrolne, 2 kohortowe prospektywne)</p> <p>Liczba pacjentek w ciąży: w grupie HCQ n=489, w grupie kontrolnej n=643</p> <p>Ograniczenia: większość włączonych badań miała charakter retrospektywny</p>	<ul style="list-style-type: none"> samoistnych poronień (OR=1,77, 95% CI: 0,96; 3,26), przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (OR=0,58, 95% CI: 0,24; 1,39), małowodzia (OR=0,90, 95% CI: 0,38; 2,14), urodzeń żywych (OR=1,22, 95% CI: 0,60; 2,47), urodzeń martwego dziecka (OR=1,00, 95% CI: 0,50; 2,00), wad wrodzonych (OR=0,53, 95% CI: 0,14; 2,04), małej masa urodzeniowej (OR=0,77, 95% CI: 0,43; 1,39), zaburzeń wewnątrzmacicznych (OR=1,07, 95% CI: 0,41; 2,76), wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR) (OR=0,57, 95% CI: 0,06; 5,43) 5-minutowego wyniku w skali APGAR <7 pkt. (OR=0,72, 95% CI: 0,20; 2,58).
<p>Papachristos 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu neurologicznych i psychiatrycznych objawów toczenia rumieniowatego układowego (SLE)</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHAL (publikacje od 01.1990 r. do 03.2019 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne, obserwacyjne, serie przypadków z powyżej 5 pacjentami oraz danymi dot. efektów leczenia populacja: pacjenci z jednym lub wieloma objawami neurologicznymi i psychiatrycznymi w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) interwencja: różne terapie m.in. HCQ (dawka 200-400 mg/dobę) komparator: nie zdefiniowano oceniane punkty końcowe: ocena nasilenia choroby na podstawie kryteriów SELENA (Systemic Lupus Erythematosus National Assessment), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) lub BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group), ocena profilu bezpieczeństwa <p>Włączone badania: 90 badań (44 serie przypadków, 30 badań obserwacyjnych, 2 badania RCT i 1 badanie pilotażowe), w tym 2 badania obserwacyjne dla HCQ (Andrade 2008, Gonzalez 2009)</p> <p>Ograniczenia: większość włączonych badań miała charakter retrospektywny</p>	<p><u>Wyniki badań obserwacyjnych</u></p> <p>W badaniu Andrade 2008 odnotowano korzystny wpływ terapii HCQ u pacjentów z SLE na IS zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, HR=0,35 (95% CI: 0,15; 0,80) p=0,0131.</p> <p>W badaniu Gonzalez 2009 oceniono, że leczenie HCQ było związane z IS dłuższym czasem do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych, HR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,93).</p>
Toczeń rumieniowaty układowy z objawami skórnymi		
<p>Hannon 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Harvard School of Public Health, Emory University National</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cochrane z metaanalizą badań RCT</p>	<p><u>Wyniki porównania HCQ vs placebo:</u></p> <p>We włączonych badania porównujących hydroksychlorochinę z placebo nie oceniano całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Institute for Health Research (NIHR)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w leczeniu objawów skórnych w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE)</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Library, MEDLINE i Embase via Ovid, Wiley Interscience Online Library (onlinelibrary.wiley.com), Virtual Health Library (bvshalud.org/en), ClinicalTrials.gov, International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) Registry (www.isrctn.com), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (apps.who.int/trialsearch/) (data wyszukiwania 27.06.2019 r. oraz aktualizacja 8.09.2020 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT • populacja: rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (SLE) na podstawie kryteriów klasyfikacji SLE wg Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) lub Międzynarodowej Kliniki Tocznia Układowego (SLICC) lub na podstawie Tradycyjnej Medycyny Chińskiej (TCM) i diagnoza tocznia rumieniowatego skórno (CLE, <i>ang. cutaneous lupus erythematosus</i>) lub diagnoza objawów Raynauda na podstawie kryteriów ACR z 1971 r. • kryteria wykluczenia: pacjenci z rozpoznaniem CLE lub podoстрыm CLE (SCLE, <i>ang. subacute cutaneous lupus erythematosus</i>) bez zdiagnozowanego SLE wg kryteriów ACR lub SLICC lub TCM, pacjenci z polekowym toczniem rumieniowatym; oraz pacjenci z noworodkowym toczniem rumieniowatym • interwencja: różne rodzaje terapii SLE, w tym również HCQ • komparator: placebo, inna terapia lub brak leczenia • oceniane punkty końcowe pierwszorzędowe: całkowita odpowiedź na leczenie (CR, zdefiniowana jako odsetek uczestników z SLE z całkowitym ustąpieniem choroby skórnej w oparciu o klasyfikację Gilliam 1981 (tj. brak (skórnej) wysypki). Swoiste typy tocznia skóry: policzkowa wysypka (klasyczna wysypka motylkowa na policzkach) lub inna postać ostrego skórno tocznia rumieniowatego (ACLE); podostry skórny toczń rumieniowaty (SCLE); wysypka krążkowa (wysypka w kształcie monety) lub inna postać przewlekłego skórno tocznia rumieniowatego (CCLE). Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, <i>ang. partial clinical response</i>) zdefiniowana jako odsetek uczestników z SLE z co najmniej 50% poprawą w zakresie choroby skóry • ocena bezpieczeństwa <p>Włączone badania: 61 badań (w tym dla porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ vs placebo (4 badania: Levy 2001; Williams 1994; Yokogawa 2015, Tsakonas 1991) • HCQ vs chińska medycyna ziołowa (1 badanie Zhong 2013); <p>Ograniczenia: część włączonych badań dla HCQ (Levy 2001; Williams 1994; Yokogawa 2015) charakteryzowała się wysokim ryzykiem błędu systematycznego</p>	<p>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została oceniona w jednym badaniu (Levy 2001), w którym populację włączoną stanowiły kobiety ciężarne (N=20) ze zdiagnozowanym toczniem rumieniowatym układowym oraz chorobą skóry (tocznem rumieniowatym krążkowym). W grupie HCQ po 12 miesiącach leczenia odnotowano większą liczbę kobiet z odpowiedzią częściową na leczenie niż w grupie placebo, jednak różnica między grupami nie była IS, ryzyko względne=7,00 (95% CI: 0,41; 120,16) (dane naukowe niskiej jakości).</p> <p>W badaniu Tsakonas 1991 (N=47 pacjentów) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy odnotowano niższe ryzyko wystąpienia zaostrzeń skórnych choroby w grupie HCQ vs placebo, ryzyko względne=0,49 (95% CI: 0,28; 0,89) (dane naukowe średniej jakości). W badaniu tym wykazano również brak IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych, ryzyko względne=1,32 (95% CI: 0,24; 7,19)</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (badanie Williams 1994, N=71 pacjentów) wykazano brak IS różnic między grupami HCQ i placebo w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ryzyko względne=3,90 (95% CI: 0,19; 78,46).</p>
Toczeń rumieniowaty skórny		

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Fairely 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych <u>Konflikt interesów:</u> Brak danych</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii w leczeniu tocznia rumieniowatego skórno (CLE, ang. <i>cutaneous lupus erythematosus</i>) Przeszukane bazy: Embase, MEDLINE, Scopus, CINAHAL (publikacje opublikowane od 1990r. do 03.2019 r.) Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne serie przypadków oraz badania obserwacyjne, z powyżej 5 pacjentami • populacja: pacjenci z toczniem rumieniowatym skórny (różne typy w tym również postać podostra (SCLE, ang. <i>subacute cutaneous lupus erythematosus</i>) oraz z lub bez rozpoznanego tocznia rumieniowatego układowego • interwencja: różne rodzaje terapii CLE, w tym również HCQ • komparator: placebo, inna terapia lub brak leczenia, brak grupy kontrolnej • oceniane punkty końcowe: ocena nasilenia zmian skórnych na podstawie kryteriów CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) lub BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group), ocena profilu bezpieczeństwa <p>Włączone badania: 107 badań (w tym dla HCQ: 1 badanie RCT Yokagawa 2017, 1 badanie kliniczne nierandomizowane Chasset 2015 oraz 13 badań obserwacyjnych: Chasset 2018, Kishi 2018, Kuhn 2014, Momose 2013, Yokagawa 2013, Frances 2012, Yokagawa 2012, Ikeda 2012, Chang 2011, Wahie 2011, Jewell 2000, Cavazzana 2009, Chierogato 1990)</p>	<p>W badaniu RCT Yokagawa 2017 (N=103) wykazano redukcję objawów skórnych CLE mierzonych wg skali CLASI w grupie HCQ oraz placebo, nie wykazano jednak IS różnic między grupami, po 16 tygodniach terapii.</p> <p>Poprawy kliniczna została odnotowana w grupie HCQ u 59,4% pacjentów, a u 30,4% pacjentów w grupie placebo.</p> <p>W badaniach obserwacyjnych u pacjentów leczonych HCQ odnotowywano redukcję objawów skórnych (częściową lub całkowitą) mierzonych wg skali CLASI u średnio 50% pacjentów.</p> <p>W nierandomizowanym badaniu klinicznym Chasset 2015 (N=32) odnotowano IS ($p<0,001$) większą poprawę objawów skórnych tocznia rumieniowatego mierzoną wg skali CLASI po zwiększeniu dawki HCQ oraz prowadzeniu kontroli poziomu HCQ i utrzymaniu go na poziomie powyżej 750 ng/mL u pacjentów, mediana pkt. w skali CLASI przed zwiększeniem dawki wynosiła 8 (2-30), po zwiększeniu dawki wyniosła 1,5 (0-30).</p> <p>Odnotowane zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów leczonych HCQ rzadko były związane z koniecznością przerwania terapii.</p>
<p>Shipman 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii hydroksychlorochiną w leczeniu tocznia rumieniowatego skórno (CLE, ang. <i>cutaneous lupus erythematosus</i>) Przeszukane bazy: Embase, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library (publikacje opublikowane od 1946 r., nie podano daty ostatniego wyszukiwania) Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne serie przypadków oraz badania obserwacyjne, z powyżej 5 pacjentami • populacja: pacjenci z toczniem rumieniowatym skórny (różne typy w tym również postać podostra (SCLE, ang. <i>subacute cutaneous lupus erythematosus</i>) oraz typ krążkowy (DLE, ang. <i>discoid lupus erythematosus</i>) • interwencja: HCQ • komparator: dowolny • oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, dawkowanie, ocena profilu bezpieczeństwa <p>Włączone badania: 12 badań (2 badania RCT Ruzicka 1992 i Yokogawa 2017, 5 badań</p>	<p>W badaniach odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u 50% do 97% pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny, przy zastosowaniu dawki powyżej 400 mg/dobę.</p> <p>W 2 badaniach RCT odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u ok. 50% pacjentów, przy dawce wynoszącej 400 mg/dobę, stwierdzono niewielką ilość zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano przypadków retinopatii.</p> <p>W badaniach prospektywnych odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u 55%-82% pacjentów, przy dawce 200-800 mg/dobę. Odnotowano jeden przypadek retinopatii (w 2 na 3 badaniach nie raportowano AEs).</p> <p>W badaniach retrospektywnych średnia dawka HCQ wynosiła od 200 do 600 mg/dobę, odpowiedź na leczenie odnotowano u 60%-97% pacjentów, nie odnotowano przypadków retinopatii, zdarzenia niepożądane występowały rzadko.</p> <p>W badaniach najczęściej raportowanymi AEs były: objawy żołądkowo-jelitowe i reakcje skórne. Retinopatia wystąpiła u 1 na 852 (0,12%) pacjentów w 12 włączonych badaniach.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	retrospektywnych, 3 badania kohortowe prospektywne, 2 serie przypadków) Ograniczenia: niewielka liczba badań RCT, mała liczba pacjentów poddanych analizie, krótki czas obserwacji, charakter retrospektywny części badań	

Skróty: APGAR - skala używana w celu określenia stanu noworodka zaraz po porodzie (8-10 pkt. stan dobry, 4-7 pkt. stan średni, 0-3 stan zły), SLE - toczeń rumieniowaty układowy, HCQ – hydroksychlorochina, CQ – chlorochina, RCT – randomizowane badania kliniczne, skala CLASI - The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, kwestionariusz do oceny nasilenia objawów, wyniki aktywności od 0 do 9 wskazuje na łagodną chorobę, wyniki od 10 do 20 wskazuje na umiarkowaną chorobę, a wyniki od 21 do 70 wskazują na ciężkie nasilenie choroby

Nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani metaanaliz, które dotyczyłyby stosowania hydroksychlorochiny w nieodróżnicowanej chorobie tkanki łącznej. Ze względu na brak badań wyższej jakości włączono 2 opisy przypadków Rauf 2019 oraz Gu 2018. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rauf 2019

Opis przypadku 68-letniego mężczyzny z rozpoznaną nieodróżnicowaną chorobą tkanki łącznej, olbrzymiomórkowym zapaleniem wątroby, bólem wielostawowym, sztywnością wczesnoporanną, objawami Raynauada oraz zapaleniem naczyń włosowatych w obrębie łożyska paznokcia. W związku z wieloukładowymi objawami reumatycznymi rozpoczęto podawanie hydroksychlorochiny w dawce 200 mg dwa razy dziennie. Po trzy miesięcznej terapii nie stwierdzono poprawy. Pacjentowi podano mykofenolan mofetylu w dawce 15/mg/kg/dobę. W ciągu sześciu tygodni odnotowano poprawę z ustąpieniem objawów. Rok później pacjent pozostawał zdrowy bez nowych objawów.

Gu 2018

Opis przypadku 30-letniej kobiety ze zdiagnozowaną nieodróżnicowaną chorobą tkanki łącznej, objawami glikozurii nerkowej oraz stwierdzoną obecnością mutacji w genie SLC5A2. Testy immunologiczne wykazały wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (1:160), podwyższony poziom autoprzeciwciał przeciwjądrowych anty-SSA. U pacjentki zastosowano terapię hydroksychlorochiną (Plaquenil) w dawce 100 mg 2x dziennie przez 6 miesięcy. Leczenie hydroksychlorochiną doprowadziło do poprawy stanu pacjentki. W kontrolnych, comiesięcznych badaniach moczu pacjentki nie stwierdzono obecności cukruomoczu.

Mieszana choroba tkanki łącznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego ze względu na brak badań wyższej jakości, włączono 2 opisy przypadków Papageorgiou 2020 oraz Hao 2018. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Papageorgiou 2020

Opis przypadku 43-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD, ang. *mixed connective tissue disease*), od 5 miesięcy skutecznie leczony hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę. Przyjęty do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej, od 4 dni z gorączką i kaszlem. Rozpoznano zakażenie wirusem SARS-CoV-2 z postępującym zapaleniem mięśnia sercowego prowadzącym do wstrząsu kardiogenego. Pacjenta podłączono do mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS, ang. *mechanical circulatory support*), po kilku godzinach stan pacjenta uległ poprawie.

Hao 2018

Opis przypadku 36-letniego mężczyzny z rozpoznaną mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD), po wykonanej biopsji wysypki skórnej oraz wykrytej mutacji HLA-DRB1*15:01 i *09:01. Dalsze badania wykazały wysokie miano przeciwciał anty-U1-RNP i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). U pacjenta zastosowano leczenie składające się z małej dawki dożylniej metyloprednizolonu (dawka 40 mg/dobę) i siarczanu hydroksychlorochiny (dawka 400 mg/dobę). Po miesiącu leczenia objawy uległy znacznej poprawie. Schemat terapeutyczny zmieniono na doustny metyloprednizolon (40 mg/dobę) i siarczan hydroksychlorochiny (400 mg/dobę). Po 2 miesiącach stan pacjenta uległ poprawie. W kolejnych miesiącach dawkowanie metyloprednizolonu zmniejszono o 5 mg na miesiąc oraz zastosowano leczenie podtrzymujące azatiopryną. Po rocznej obserwacji pacjent pozostawał w stanie dobrym.

Rumień guzowaty

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego, ze względu na brak badań wyższej jakości, odnaleziono i włączono jeden opis przypadku Zheng 2020, jego szczegóły przedstawiono poniżej.

Zheng 2020

Opis przypadku 46-letniej kobiety z licznymi głębokimi ropnymi owrzodzeniami o nieregularnych brzegach, otoczonych rumieniem (pięć owrzodzeń na prawym udzie i dwa na prawej łydce). Stwierdzono również obecność rumieni guzowatych na lewej nodze i brzuchu. Pacjentka była wcześniej leczona wieloma antybiotykami bez żadnej poprawy. Kolonoskopia wykazała również liczne wrzody okrężnicy, nieciągłe stany zapalne i zniekształcenia krypt potwierdzające chorobę Leśniowskiego-Crohna. Biopsja skóry potwierdziła obecność toczniowego zapalenia tkanki podskórnej. U pacjentki rozpoczęto terapię steroidami ogólnoustrojowymi z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i hydroksychlorochiną z powodu wyniszczającego toczniowego zapalenia tkanki podskórnej. Odnotowano ustąpienie wszystkich zmian skórnych. Kolonoskopia kontrolna dwa miesiące później wykazała wygojenie błony śluzowej okrężnicy, a pacjentka była później leczona mesalazyną. Próba odstawienia hydroksychlorochiny rok później spowodowała nawrót objawów skórnych z towarzyszącymi bólami wielostawowymi, które po wznowieniu leczenia hydroksychlorochiną ustąpiły.

Ziarniniak obrączkowaty

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W raporcie AOTMiT nr OT.4311.9.2018 odnaleziono i włączono do opracowania: przegląd systematyczny (Lukacs 2015) i badanie retrospektywne (Grewal 2017).

Poniżej przedstawiono wyniki opisane w raporcie nr OT.4311.9.2018:

Przegląd systematycznym Lukacs 2015

W przeglądzie systematycznym Lukacs 2015 w odniesieniu do skuteczności HCQ w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego włączono 3 opisy/serie przypadków (Cannistraci 2005 i Simon 1994; oraz Carlin 1987).

W publikacji Cannistraci 2005 przedstawiono opis 9 przypadków (4 kobiety i 5 mężczyzn) z diagnozą uogólnionego ziarniniaka obrączkowatego, potwierdzoną biopsją. Po zastosowaniu terapii HCQ odnotowano poprawę w odniesieniu do objawów skórnych u wszystkich pacjentów (u 4 pacjentów po 15 dniach, u pozostałych 5 po miesiącu). Kompletna remisja miała miejsce w ciągu 6-7 tygodni leczenia bez względu na początkowe nasilenie objawów czy choroby towarzyszące. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ani wznowy choroby w ciągu 9-miesięcznego okresu obserwacji, nie odnotowano również zmian w parametrach krwi.

W publikacji Simon 1994 opisano 6 pacjentów pediatrycznych z potwierdzonym histologicznie uogólnionym ziarniniakiem obrączkowatym (2 dziewczynki i 4 chłopców). W przypadku wszystkich pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami. U 4 pacjentów zastosowano terapię chlorochiną (3 mg/kg m.c./dobę), a u 2 HCQ (6 mg/kg m.c./dobę). Pierwsze objawy remisji zaobserwowano po 10 dniach od wdrożenia leczenia, natomiast kompletna remisja objawów u wszystkich dzieci miała miejsce po 4-6 tygodniach. Dawkowanie leków zostało zredukowane o połowę po 3 tygodniach u 2 pacjentów. W 2 tygodnie po remisji objawów zaprzestano podawania leków. W czasie leczenia nie odnotowano zdarzeń niepożądanych. Po zakończeniu leczenia nie odnotowano wznowy u żadnego pacjenta w średnim okresie obserwacji wynoszącym 2,5 roku (zakres 1-5 lat).

W publikacji Carlin 1987 opisano jednego pacjenta z rozpoznaniem ziarniniakiem obrączkowatym, u pacjenta zastosowano leczenie HCQ w dawce 2x200 mg/dobę, w wyniku terapii uzyskano prawie całkowitą remisję objawów choroby. Na podstawie publikacji Carlin 1987 autorzy pracy stwierdzili, że środki przeciwmalaryczne mogą powodować rozstrój żołądkowo-jelitowy, niebieskawe przebarwienia, niespecyficzne reakcje skórne, zmiany neurologiczne, złogi w rogówce, retinopatię i niedokrwistość aplastyczną. HCQ należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą, miastenią i stwardnieniem rozsianym. HCQ nie należy podawać dzieciom. Przeciwwskazania do stosowania obejmują ciążę i choroby siatkówki. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne, a następnie monitorować co 4 miesiące w czasie terapii HCQ z powodu potencjalnych działań toksycznych na rogówkę i siatkówkę.

Badanie retrospektywne Grewal 2017

W badaniu analizowano 35 pacjentów z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowatym (80% stanowiły kobiety): 77,1% pacjentów miało postać uogólnioną choroby, 17,1% postać lokalną, a 5,7% postać podskórną, n=18 z włączonych pacjentów było leczonych HCQ. U 10 z 18 pacjentów (55,6%) leczonych HCQ odnotowało poprawę stanu zdrowia. Prawie wszyscy pacjenci, którym przypisano HCQ odnotowali wcześniej brak skuteczności lub niewystarczającą skuteczność innych terapii (12 pacjentów stosowało wcześniej steroidy, 10 acetonid triamcynolonu, 5 takrolimus i 5 minocyklinę). Średni czas terapii HCQ do odnotowania poprawy wynosił 3,6 miesiąca.

Liszaj płaski mieszkowy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego, ze względu na brak badań wyższej jakości, włączono 3 badania retrospektywne: Maldonado Cid 2020, Starace 2020 i Zhang 2019. Szczegóły badań przedstawiono poniżej.

Maldonado Cid 2020

W publikacji opisano wyniki retrospektywnego badania, w którym analizowano przypadki łysienia czołowego włókniejącego (FFA, ang. *frontal fibrosing alopecia*) u pacjentów leczonych w Klinice Trichologii Szpitala Uniwersyteckiego Infanta Sofia w okresie od maja 2016 do maja 2018 roku. Łysienie czołowe włókniejące (FFA) uważane jest za odmianę łyszenia płaskiego mieszkowatego. Leczenie HCQ (dawka 200-400 mg/dobę) zastosowano u 5 pacjentów, u wszystkich odnotowano stabilizację choroby (zatrzymanie wypadania włosów), żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Strace 2020

W badaniu analizowano retrospektywnie 40 pacjentów z rozpoznaniem łyszenia płaskim, wypadaniem włosów oraz obecnością swędzenia/pieczenia skóry głowy. U 12 pacjentów zastosowano leczenie HCQ (dawka 400 mg/dobę), z czego u 11 stwierdzono zatrzymanie wypadania włosów po 7-12 miesiącach terapii, u jednego pacjenta odnotowano postępującą wolno progresję choroby, pacjent pozostał nadal leczony.

Zhang 2019

W publikacji opisano wyniki retrospektywnego badania, w którym analizowano 29 pacjentów (28 kobiet i 1 mężczyzna) ze zdiagnozowanym łysieniem czołowym włókniejącym (FFA) między styczniem 2006 r., a grudniem 2013 r. w klinice Dermatologii Uniwersytetu Waszyngtońskiego (St. Louis, Missouri). W wywiadzie 55% pacjentów potwierdziło obecność choroby autoimmunologicznej, w tym niedoczynności tarczycy (35% pacjentów), łyszenia płaskiego jamy ustnej (28%), łuszczycy (7%), bielactwa nabytego (3%), toczenia rumieniowatego układowego (3%), zapalenia tęczówki (3%), zespołu Sjögrena (3%) i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (3%). U 16 (55%) pacjentów zastosowano terapię HCQ, z czego u 10 (63%) odnotowano odpowiedź na leczenie (jeden pacjent (6%) zgłosił stabilizację choroby z odrostem włosów, 9 (56%) pacjentów zgłosiło zatrzymanie wypadania włosów).

Zespół Sjögrena

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy przegląd systematyczny Brito-Zeron 2019. Charakterystykę oraz wynik przeglądu systematycznego opisano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Brito-Zeron 2019

Źródło	Metodyka	Wyniki
Brito-Zeron 2019 <u>Źródło</u> finansowania: European League Against Rheumatism <u>Konflikt interesów:</u> brak danych	Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: ocena aktualnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków działających miejscowo i ogólnoustrojowych stosowanych u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (SjS) Przeszukane bazy: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library (okres ostatnich od 1.01.1986 do 31.12.2017 r.) Kryteria selekcji (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne serie przypadków populacja: dorośli pacjenci z pierwotnym SjS spełniający kryteria z 2002/2016 ACR/EULAR (SJS-2002) interwencja: leki działające miejscowo lub ogólnoustrojowo komparator: placebo lub inna interwencja oceniane punkty końcowe: badania musiały zawierać wystarczające, jasne informacje na temat skutków interwencji terapeutycznej (skuteczności) oraz profilu bezpieczeństwa Włączone badania: 37 badań, w tym dla HCQ 4 badania: 2 prospektywne Yavuz 2011, Cankaya 2010 i 2 RCT Gottenberg 2014, Ho Yoon 2016 Ograniczenia: niewielka liczba badań RCT, mała liczba pacjentów poddanych analizie	Wyniki badań RCT Do badania Gottenberg 2014 włączono N=120 pacjentów z pierwotnym SjS-2002, n=46 w grupie HCQ (dawka 400 mg/dobę) i n=64 w grupie placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym było $\geq 30\%$ zmniejszenie 2 z 3 wyników w skali VAS (suchość w jamie ustnej, zmęczenie, ból). Wykazano brak IS różnic między grupami w 24. tygodniu terapii (17,6% vs 17,3%, OR=1,01 (95% CI: 0.37;2.78, p=0,96). W przypadku drugorzędowego punktu końcowego: średnia (SD) punktacja w skali VAS dla punktu dot. bólu zmieniła się z 4,92 (2,94) do 5,08 (2,48) w grupie placebo i z 5,09 (3,06) do 4,59 (2,90) w grupie hydroksychlorochiny. Średnia (SD) w skali VAS dla punktu dotyczącego zmęczenia zmieniła się z 6,26 pkt. (2,27) do 5,72 pkt. (2,38) w grupie placebo i z 6,00 pkt. (2,52) do 5,94 pkt. (2,40) w grupie hydroksychlorochiny, nie wykazano IS różnic między grupami w 12, 24 i 48 tygodniu leczenia. W badaniu Yoon 2016 (N=26 pacjentów) nie wykazano IS różnic (p>0,05) między grupą HCQ (dawka 300 mg/dobę), a placebo w zmniejszeniu suchości oka po 12 tygodniach terapii. Wyniki prospektywnych badań kliniczno-kontrolnych Do badania Yavuz 2011 włączono N=32 pacjentów z pierwotnym SjS, leczonych HCQ przez co najmniej 2 lata (brak danych dotyczących średniej długości terapii i dawki skumulowanej), następnie na czas 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania przerwali leczenie. Po 12-tygodniach od rozpoczęcia badania odnotowano IS poprawę z zakresie 4 z 8 punktów końcowych dotyczących oczu w porównaniu do stanu wyjściowego,

Źródło	Metodyka	Wyniki
		<p>(brak informacji na temat stosowanych dodatkowo terapii okulistycznych).</p> <p>Do badania Cankaya 2010 włączono N=30 kobiet, u których zastosowano leczenie HCQ (400 mg/dobę), po 30 tygodniach leczenia odnotowano IS poprawę wskaźnika uSF (ang. <i>unstimulated salivary flow rate</i>, niestymulowany przepływ śliny) (0,212 vs 0,162 wartość początkowa, $p < 0,05$), natomiast nie uzyskano IS poprawy wskaźnika sSFR, ang. <i>stimulated salivary flow rate</i>, stymulowany przepływ śliny).</p> <p>Tylko w 2 z 5 ocenianych punktów stwierdzono IS poprawę wyników w skali VAS dotyczących jamy ustnej ($p = 0,005$ i $p = 0,007$).</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W żadnym z badań nie zgłoszono przypadku działań toksycznego HCQ na siatkówkę ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p>

Skróty: VAS – ang. Visual Analogue Scale, Wizualna Skala Analogowa

Układowe zapalenie naczyń

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono i włączono do analizy: przegląd systematyczny Kolkhir 2019 (oceniający skuteczności i bezpieczeństwo opcji terapeutycznych w leczeniu pokrzywkowego zapalenia naczyń) oraz niesystematyczny Casian 2018 (dotyczący skuteczności terapii HCQ w leczeniu układowego zapalenia naczyń). Charakterystykę oraz wyniki przeglądów opisano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Kolkhir 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autor P. Kolkhir uzyskał stypendium z European Academy of Dermatology and Venereology Research Fellowship i Russian Academic Excellence Project 5-100</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu pokrzywkowego zapalenia naczyń (UV, ang. <i>urticarial vasculitis</i>, dotyczy układowego zapalenia małych naczyń krwionośnych głównie w obrębie skóry, rzadziej w zakresie innych tkanek i narządów, przebiegającego z utrzymującą się pokrzywką).</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Scopus, Web of Science, Biosis Citation Index, KCI Korean Journal Database, Russian Science Citation Index, SciELO Citation Index (publikacje od 01.1940 do 12.2017 r.)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne serie przypadków oraz dane z raportów • populacja: pacjenci z potwierdzonym w biopsji skóry UV • interwencja: leki, w tym również HCQ stosowane w leczeniu UV • komparator: placebo lub inna interwencja • oceniane punkty końcowe: badania musiały zawierać wystarczające, jasne informacje na temat skutków interwencji terapeutycznej (skuteczności w zakresie objawów skórnych) Całkowita remisja - skórne objawy UV, głównie zmiany chorobowe, zniknęły całkowicie w ciągu 3 miesięcy lub wcześniej, po rozpoczęciu leczenia. <p>Częściowa poprawa - zmiany skórne nie ustąpiły całkowicie w odpowiedzi na terapię i konieczne było dodatkowe leczenie w celu kontroli choroby. Pacjentów z UV uznawano za niereagujących na leczenie, jeśli nie zaobserwowano poprawy</p>	<p>W 7 z 31 badań (23%) odnotowano skuteczny wpływ terapii HCQ (średnia dawka 400 mg/dobę) na poprawę objawów skórnych pokrzywkowego zapalenia naczyń, u 38/97 pacjentów (okres leczenia w badaniach od roku do 2 lat).</p> <p>U 10 (10%) pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 28 (29%) odpowiedź częściową, a u 59 (61%) brak efektów leczenia (zdefiniowany jako brak poprawy skórnych objawów choroby w trakcie lub po leczeniu).</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	<p>skórnych objawów choroby w trakcie lub po leczeniu.</p> <p>Włączone badania: 261 badań, w tym dla HCQ stosowanej w monoterapii 31 badań</p>	
<p>Casian 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd niesystematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: ocena skuteczności hydroksychlorochiny u pacjentów z układowym zapaleniem naczyń</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (data wyszukiwania: brak danych)</p> <p>Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja: pacjenci z układowym zapaleniem naczyń • interwencja: HCQ • oceniane punkty końcowe: nie zdefiniowano 	<p><u>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA)</u></p> <p>W badaniu retrospektywnym Le Guennec 1994 hydroksychlorochina została zastosowana u 36 pacjentów z GCA, u 81% pacjentów możliwe było skuteczne odstawienie glikokortykosteroidów.</p> <p>W badaniu RCT Sailer 2009 (n=64 pacjentów z GCA), nie wykazano IS różnicy w nawrocie choroby między pacjentami leczonymi HCQ (dawka 400 mg/dobę), a grupą leczoną glikokortykoidami, po 96 tygodniach terapii. Wyniki tego badania zostały przedstawione jedynie w formie abstraktu.</p> <p><u>Zapalenie tętnic Takayasu</u></p> <p>Nie odnaleziono badań dotyczących stosowaniu HCQ u pacjentów z zapaleniem tętnic Takayasu.</p> <p>Opisano jedynie przypadek 42-letniej pacjentki z 10-letnią historią zapalenia tętnic Takayasu, zwężeniem tętnicy podobojczykowej i tętnicy szyjnej, u pacjentki zastosowano HCQ w dawce 200 mg/dobę i azatioprynę przez 2 lata co pozwoliło na uzyskanie poprawy.</p> <p><u>Zapalenie średnich naczyń</u></p> <p>Odnaleziono jeden opis przypadku pacjenta z guzkowatym zapaleniem tętnic wywołanym minocykliną i atypowym ANCA. U pacjenta zastosowano terapię HCQ (dawka 400 mg/dobę), po roku terapii ustąpił ból stawów oraz zmęczenie.</p> <p>Opisano również przypadek 61-letniej pacjentki od 6 lat chorującej na skórne guzkowate zapalenie tętnic. U pacjentki po zastosowaniu terapii HCQ (dawka 200 mg/dobę), odnotowano ustąpienie wysypki i bólów stawów.</p> <p><u>Pokrzywkowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Przedstawiono informację, że opisy przypadków z ostatnich 30 lat wskazują na skuteczność terapii HCQ nawet u 50% pacjentów z pokrzywkowym zapaleniem naczyń skóry lub towarzyszącym zapaleniem naczyń siatkówki.</p> <p>W badaniu obserwacyjnym Jachiet 2015, do którego włączono 57 pacjentów. Wykazano że terapia HCQ była tak samo skuteczna, jak glikokortykosteroidami.</p> <p><u>Plamica Schönleina-Henochaa/zapalenie naczyń IgA</u></p> <p>Odnaleziono opis 6 pacjentów, średni czas leczenia HCQ wynosił 3 lata. Dawkę 200 mg/dobę stosowało 3 pacjentów, 400 mg na dobę 2 pacjentów i 200 mg 3 razy w tygodniu 1 pacjent.</p> <p>U wszystkich 6 pacjentów stwierdzono korzyści związane z leczeniem HCQ: u 5 pacjentów odnotowano poprawę lub ustąpienia wysypki, u 4 możliwe było zmniejszenie lub zatrzymanie podawania glikokortykosteroidów, u 2 stwierdzono zmniejszenie zapalenia naczyń, u 2 zmniejszył się ból stawów, u 1 nastąpiło zmniejszenie zmęczenia, a u 1 poprawa objawy żołądkowo-jelitowych.</p> <p><u>Układowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)</u></p> <p>W badaniu retrospektywnym Casian 2015, opisano 8 pacjentów z układowym zapaleniem naczyń leczonych HCQ (200 mg/dobę u 7 pacjentów oraz 400 mg/dobę u jednego pacjenta). U 6/8 pacjentów odnotowano poprawę (4 pacjentów doświadczyło zmniejszenia bólu stawów, u 2 pacjentów nastąpiło zmniejszenie zapalenia naczyń, u 2 możliwe było zmniejszenie dawki prednizolonu).</p>

Reumatoidalne zapalenie stawów

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono i włączono do analizy 2 przeglądy systematyczne Rempenault 2020 i Xie 2020. Charakterystykę oraz wyniki przeglądów opisano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p>Rempenault 2020 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury Cel opracowania: ocena skuteczności terapii HCQ u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) Przeszukane bazy: MEDLINE (za pośrednictwem PubMed), Embase, Cochrane Library, American College of Rheumatology oraz European League Against Rheumatism (publikacje do 11.2017 r.) Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne • populacja: pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów • interwencja: HCQ, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi konwencjonalnymi syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (csDMARD) • komparator: nie zdefiniowano • oceniane punkty końcowe: dotyczące skuteczności terapii (nie zdefiniowano) <p>Włączone badania: 12 badań, w tym dla HCQ stosowanej w monoterapii 7 badań</p>	<p>Większość pacjentów włączonych do badań oceniających HCQ w monoterapii miało wczesną postać RZS (czas trwania choroby <5 lat). Pacjenci nie stosowali leków z grupy csDMARDs.</p> <p><u>Skuteczność HCQ w porównaniu do MTX</u> W otwartym, badaniu kliniczno-kontrolowanym Alam 2012 porównującym MTX (7,5-17,5 mg/tydzień, n=30) z HCQ (200-400 mg/dobę, n=30), aktywność choroby (na podstawie wskaźnika aktywności choroby w 28 stawach - DAS28) znacząco spadła w obu grupach po 6 miesiącach leczenia, ale odpowiedź kliniczna była znacznie lepsza w grupie MTX, niż HCQ (p<0,001). Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami.</p> <p>W badaniu retrospektywnym Gossen 2016 pacjenci w grupie HCQ rzadziej przyjmowali leki biologiczne, w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MTX, HR= 0,283 (95% CI: 0,25; 0,31), p<0,0001 (autorzy zwrócili uwagę, że jest to badanie kohortowe bez randomizacji i jest prawdopodobne, że pacjenci otrzymujący HCQ mieli łagodniejszą postać choroby, a w konsekwencji mogli rzadziej potrzebować leków biologicznych niż pacjenci otrzymujący MTX).</p> <p><u>Skuteczność HCQ w porównaniu do sulfasalazyny</u> W badaniu otwartym Dixon 1988 i 2 RCT Faarvang 1993 i Nuver-Zwart 1989 skuteczność HCQ i sulfasalazyny (SSZ) była podobna w odniesieniu do szybkości sedimentacji erytrocytów (OB), sztywności porannej, liczby obrzękniętych stawów, bólu stawów, w ocenie pacjenta lub lekarza po 6 miesiącach terapii.</p> <p>W 2 badaniach RCT (Faarvang 1993 i Nuver-Zwart 1989) wykazano podobny profil bezpieczeństwa terapii HCQ i SSZ.</p> <p>W badaniu RCT Van der Heijde 1989 w grupie HCQ wykazano IS wyższy wskaźnik progresji radiograficznej niż w grupie SSZ (p<0,02), po 48 tygodniach terapii. W badaniu RCT Weaver 2006 nie wykazano IS różnic w progresji choroby (progresja zmian zlokalizowanych na dłoniach i nadgarstkach) między grupami HCQ i SSZ.</p>
<p>Xie 2020 <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China <u>Konflikt interesów:</u> brak zadeklarowanego potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą Cel opracowania: ocena wpływu leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby na ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz ręczne przeszukiwanie materiałów konferencyjnych (od początku powstania bazy do 10.2019 r.) Kryteria selekcji (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, kohortowe lub kliniczno-kontrolne • populacja: pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów bez cukrzycy • interwencja: HCQ, leki biologiczne, glikokortykosteroidy • komparator: inna interwencja • oceniane punkty końcowe: ocena ryzyka rozwoju cukrzycy 	<p>Metaanaliza 11 włączonych badań wykazała, że leczenie HCQ u pacjentów z RZS było IS związane z redukcją ryzyka cukrzycy, HR=0,61 (95% CI: 0,56; 0,67).</p> <p>Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko cukrzycy stwierdzono u pacjentów przyjmujących HCQ przez 2–4 lata, HR=0,74 (95% CI: 0,58; 0,94) oraz ponad 4 lata HR=0,66; 95% CI 0,56 0,77), przy braku IS zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów poddanych terapii HCQ przez rok, HR=0,92 (95% CI: 0,79; 1,07) lub 12 lat, HR=0,92 (95% CI: 0,74; 1,15).</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	Włączone badania: 15 badań (N=552 019) pacjentów z RZS (11 badań dla hydroksychlorochiny, 7 dla metotreksatu, 6 dla inhibitorów czynnika martwicy nowotworu – TNFi i 8 dla glikokortykoidów).	

3.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania HCQ w ocenianych wskazaniach zostały przedstawione powyżej, łącznie z danymi dotyczącymi skuteczności terapii (jeśli były dostępne). Dodatkowo poniżej przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania HCQ w różnych wskazaniach uwzględniających przynajmniej jedno z ocenianych wskazań: 4 przeglądy systematyczne oraz jedno badanie retrospektywne (Lo 2021).

Elijały 2020

Cel: porównanie bezpieczeństwa HCQ vs placebo – metaanaliza.

Metodyka: przeszukano bazy: PubMed i Embase (do 03.2019 r.), włączano badania RCT, w których populację stanowili dorośli pacjenci w dowolnym wskazaniu.

Wyniki: włączono 9 badań RCT (N=916 pacjentów), w tym 1 badanie Kavanaugh 1997 (N=17), dla wskazania toczeń rumieniowaty układowy oraz 2 badania Clark 1993 (N=121) i HERA Grup 1995 (N=119) dla wskazania reumatoidalne zapalenie stawów. W badaniach czas trwania terapii wynosił ≥ 12 tygodni, a dobową dawkę HCQ wahała się od 200 do 400 mg/dobę, z wyjątkiem jednego badania, w którym stosowano dawkę 800 mg/dobę.

Metaanaliza badań wykazała IS większą szansę wystąpienia zaburzeń barwnikowych skóry w grupie stosującej HCQ vs placebo, Peto OR=4,64 (95% CI: 1,13; 19,00) p=0,033, I²=0%. Nie stwierdzono IS różnic między grupami w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych takich jak:

- wysypka (Peto OR=1,11 (95% CI: 0,3; 3,77) p=0,87),
- AEs związane z układem pokarmowym (Peto OR=1,43 (95% CI: 0,55; 3,72) p=0,46, I²=15,17%),
- bóle głowy (Peto OR=1,94 (95% CI: 0,65; 5,78) p = 0,23, I²=9,99%),
- zawroty głowy (Peto OR=1,32 (95% CI: 0,49; 3,52) p=0,58, I²=0%),
- zmęczenie (Peto OR=2,13 (95% CI: 0,76; 5,98) p=0,15, I²=0%),
- AEs związane ze wzrokiem (Peto OR=1,61 (95% CI: 0,76; 3,41) p=0,22, I²=0%)

W badaniach nie odnotowano przypadków kardiotoxyczności.

Fram 2021

Cel: ocena częstość przypadkowa kardiotoxyczności związanej z hydroksychlorochiną przed wystąpieniem zakażeń COVID-19.

Metodyka: przeszukano bazy: PubMed, EMBASE i Cochrane (do 9.04.2020 r.), włączano wszystkie badania, które uwzględniały pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi podczas przyjmowania hydroksychlorochiny.

Wyniki: włączono 69 badań (N=185), w tym 11 opisów serii przypadków oraz 58 opisów przypadków. Większość pacjentów stanowiły kobiety (84%), mediana wieku pacjentów wynosiła 49,2 ± 18,7 lat (zakres 16–92 lat). Większość pacjentów była leczona z powodu toczenia rumieniowatego układowego (n=94/185, 52% pacjentów), oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (n=39/185, 20%). Populację włączoną stanowili również pacjenci z toczniem rumieniowatym krążkowym (n=3, 2%), zespołem Sjögrena (n=4, 2%), mieszaną chorobą tkanki łącznej (n=2, 1%), twardziną (n=4, 2%) oraz innymi chorobami (n=45, 24%).

U 15 z 185 pacjentów wystąpiły zaburzenia kardiologiczne, w wyniku ostrego, celowego przedawkowania HCQ (mediana skumulowanej dawki wyniosła 17 857 ± 14 873 mg. Dwóch z 15 pacjentów zmarło w wyniku ostrego zatrucia. U pacjentów długotrwale stosujących hydroksychlorochinę (10,5 ± 8,9 lat) z medianą łącznej przyjętej dawki HCQ wynoszącej 1 493 800 ± 995 517 mg, najczęściej występującym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym była skurczowa niewydolność serca, która wystąpiła u 54 pacjentów (35%). U większość pacjentów (n=77) nastąpiła poprawa po odstawieniu hydroksychlorochiny.

Prodromos 2020

Cel: ocena wpływu terapii HCQ i azytromycyny na wystąpienie zaburzeń rytmu serca.

Metodyka: przeszukano bazy: PubMed, Medline, Cochrane, Embase i Google Scholar (do 1.06.2020 r.), włączano serie przypadków, w tym opisy przypadków, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe oraz metaanalizy.

Wyniki: w 8 badaniach wykazano zmniejszoną częstość występowania choroby sercowo-naczyniowej (CVD) u pacjentów otrzymujących HCQ. W badaniu Gupta 2018 wykazano 67% zmniejszenie ryzyka migotania przedsionków, u pacjentów stosujących HCQ. W trzech badaniach wykazano zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy u pacjentów otrzymujących HCQ.

Sharma 2020

Cel: ocena częstości występowania niekorzystnych skutków dermatologicznych po zastosowaniu terapii hydroksychlorochiną

Metodyka: przeszukano bazy: PubMed i Cochrane (do 12.2019 r.) włączano badania kliniczno-kontrolne prospektywne i retrospektywne, w tym RCT, opisy serii przypadków i opisy pojedynczych przypadków

Wyniki: włączono 94 badania, w których odnotowano 689 dermatologicznych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu HCQ. Zgłoszono łącznie 21 rodzajów reakcji dermatologicznych, najczęściej dotyczyły one wystąpienia u pacjentów wysypki polekowej lub wysypki (358 przypadków), przebarwień skóry (116 przypadków), świądu (62), ostrej uogólnionej osutki krostkowej (27), zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (26), wypadania włosów (12) i zapalenia jamy ustnej (11). Prawie wszyscy pacjenci mieli stwierdzoną chorobę reumatologiczną lub autoimmunologiczną w głównej mierze był to toczeń rumieniowaty (72% wszystkich przypadków) i reumatoidalne zapalenie stawów (14%). Zakres średniej skumulowanej przyjętej dawki HCQ w badaniach był szeroki (od 0,4 g do 4300 g).

Lo 2021

Cel: ocena wpływu terapii hydroksychlorochiną na pojawienie się arytmii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) i zespołem Sjögrena (SjS).

Metodyka: retrospektywne badanie kohortowe, oparte na danych z tajwańskiego National Health Insurance Research Database (NHIRD).

Wyniki: włączono N=3 575 pacjentów, w tym n=714 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, n=710 z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) i n=710 z zespołem Sjögren (SjS). Wykazano brak IS różnic między grupą stosującą HCQ, a niestosującą HCQ w ryzyku wystąpienia arytmii oraz arytmii komorowej, odpowiednio skorygowany HR=0,81 (95% CI: 0,61; 1,07) i HR=1,35 (95% CI: 0,61; 2,99).

Informacje na podstawie ChPL Plaquenil (hydroksychlorochina)

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):

- Bardzo często: bóle brzucha, nudności,
- Często: może wystąpić niewyraźne widzenie związane z zaburzeniami akomodacji. Działanie to jest zależne od dawki, biegunka, wymioty (objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia), świąd, wysypka skórna, bóle głowy, jadłowstręt.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Retinopatia - u pacjentów z chorobami reumatologicznymi lub dermatologicznymi leczonymi długotrwale dużymi dawkami hydroksychlorochiny może się rozwinąć retinopatia. W celu wykrycia powikłań ze strony siatkówki związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego, co może w wyjątkowych przypadkach prowadzić do rozwoju nieodwracalnej makulopatii, należy przeprowadzić badania diagnostyczne w kierunku zaburzeń okulistycznych przed rozpoczęciem lub w pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów, u których przewiduje się, że będzie ono długotrwale. W razie wystąpienia zaburzeń widzenia (pogorszenia ostrości wzroku, widzenia kolorów itp.) należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji z powodu możliwego pogarszania się tych zaburzeń. Zmiany w obrębie siatkówki (i zaburzenia widzenia) mogą postępować nawet po przerwaniu leczenia.
- Hipoglikemia - hydroksychlorochina może wywołać ciężką hipoglikemię z utratą przytomności, potencjalnie zagrażającą życiu, u pacjentów leczonych lub nieleczonych lekami przeciwcukrzycowymi.

Pacjenci leczeni hydroksychlorochiną powinni zostać poinformowani o tym ryzyku i o objawach związanych z hipoglikemią. Konieczne są kontrole stężenia glukozy we krwi i w razie potrzeby skorygowanie leczenia, jeśli wystąpią objawy kliniczne wskazujące na hipoglikemię w trakcie leczenia produktem leczniczym PLAQUENIL.

- Wydłużenie odstępu QTc - hydroksychlorochina może wydłużać odstępow QTc u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Hydroksychlorochinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z udokumentowanym wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT. Amplituda wydłużenia odstępu QT może się zwiększyć wraz ze zwiększaniem się stężenia leku. Z tego względu nie należy przekraczać zalecanej dawki.
- Przewlekła kardiotoxyczność - opisywano przypadki kardiomiopatii powodującej niewydolność serca prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu u pacjentów leczonych produktem leczniczym PLAQUENIL. Zaleca się obserwację kliniczną pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych kardiomiopatii – jeśli się rozwinie, należy odstawić PLAQUENIL. W przypadku rozpoznania zaburzeń przewodzenia serca (bloku odnogi pęczka Hisa/bloku przedsionkowo-komorowego) lub przerostu obu komór należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem przewlekłej toksyczności leczenia.
- Ryzyko rakotwórczości - istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące genotoksyczności hydroksychlorochiny, w związku z czym wzięto pod uwagę dane dotyczące chlorochiny, ze względu na podobieństwo budowy i właściwości farmakologicznych obu cząsteczek. Dane z piśmiennictwa wskazują na potencjalne działanie genotoksyczne chlorochiny w warunkach in vitro i in vivo. Nie przeprowadzono żadnego miarodajnego badania nad rakotwórczością hydroksychlorochiny czy chlorochiny. Dane dotyczące stosowania u ludzi są niewystarczające do wykluczenia zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów stosujących długotrwałe leczenie.
- Ostra uogólniona osutka krostkowa - wystąpienie na początku leczenia uogólnionego rumienia z gorączką i zmianami krostkowymi powinno nasunąć podejrzenie ostrej uogólnionej osutki krostkowej; stan ten wymaga zaprzestania leczenia i stanowi przeciwwskazanie do wznowienia podawania produktu leczniczego.

U pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy regularnie kontrolować morfologię krwi i leczenie należy przerwać w razie wystąpienia odchyleń od normy. Donoszono o rzadkich przypadkach agranulocytozy i aplazji szpiku (wymagających regularnych badań kontrolnych morfologii krwi). W razie pojawienia się tego typu zaburzeń należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym PLAQUENIL.

Opisywano przypadki neuromiopatii. Mogą być odwracalne, jednak powrót do zdrowia może trwać kilka miesięcy. W razie pojawienia się tego typu zaburzeń należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym PLAQUENIL. U wszystkich pacjentów stosujących długotrwałe leczenie należy okresowo wykonywać badania czynności mięśni szkieletowych i odruchów ścięgniastych. W razie wystąpienia osłabienia mięśni leczenie należy przerwać. Podczas stosowania produktu leczniczego PLAQUENIL mogą się rozwinąć zaburzenia pozapiramidowe. Produkt leczniczy Plaquenil nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3.4 Podsumowanie

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu Agencji z 2018 roku wskazywały na skuteczność hydroksychlorochiny we wskazaniach: toczeń rumieniowaty krążkowy, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, liszaj płaski mieszkowaty oraz układowe zapalenie naczyń. W odnalezionych publikacjach odnotowywano umiarkowane zmniejszenie aktywności choroby oraz redukcję objawów. Wyniki uzyskane w ramach niniejszego przeglądu potwierdzają wyniki przeglądu wykonanego w 2018 r.

Przy czym należy zwrócić uwagę, że w opracowaniu z 2018 r. nie odnaleziono dowodów spełniających kryteria włączenia wskazujących na stosowanie hydroksychlorochiny w toczniu rumieniowatym układowym, podostym toczniu rumieniowatym skóry, nieodróżnicowanej chorobie tkanki łącznej oraz mieszanej chorobie tkanki łącznej.

Dla wyżej wymienionych wskazań w ramach niniejszej aktualizacji przeglądu odnaleziono:

- 4 przeglądy systematyczne dla wskazania toczeń rumieniowaty układowy: Guillotino 2018 (oceniający wpływ leczenia HCQ kobiet w ciąży z SLA na wzrost płodu oraz częstość przedwczesnych urodzeń), Duan 2021 (dotyczący wpływu terapii HCQ na kobiety w ciąży z SLA oraz płód), Tao 2019 (oceniający wpływ leczenia HCQ na profil lipidowy pacjentów z SLA), oraz Papachristos 2021 (oceniający

skuteczność i bezpieczeństwo terapii (m.in. HCQ) stosowanych w leczeniu neurologicznych i psychiatrycznych objawów toczenia rumieniowatego układowego).

Wyniki przeglądu wskazują, że u kobiet w ciąży z SLE terapia HCQ nie wpływa na zwiększenie częstości przedwczesnych urodzeń, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu oraz poronień, nie wykazano IS różnic między grupami HCQ, a placebo. Przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że stosowanie HCQ, u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym wiąże się z IS niższym poziomem w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości. Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w poziomie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości. W dwóch badaniach obserwacyjnych odnotowano korzystny wpływ terapii HCQ u pacjentów z SLE na IS zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz na IS wydłużenie czasu do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych.

- 3 przeglądy systematyczne dla wskazania podostry toczyń rumieniowaty skóry: Hannon 2021 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo m.in. HCQ w leczeniu objawów skórnych w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego), Fairely 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii m.in. HCQ w leczeniu toczenia rumieniowatego skórno), Shipman 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii HCQ w leczeniu toczenia rumieniowatego skórno).

Wyniki przeglądów wskazują na korzystny wpływ terapii HCQ na poprawę objawów skórnych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym skóry (w tym z postacią podostrą oraz toczeniem rumieniowatym krążkowym). U pacjentów zdarzenia niepożądane występowały rzadko, u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie retinopatii.

- 2 opisy przypadków dla wskazania niezróżnicowana choroba tkanki łącznej: Rauf 2019 oraz Gu 2018.

Opisano dwóch pacjentów z rozpoznaną niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej oraz chorobami współistniejącymi. U pacjentów zastosowano terapię opartą na hydroksychlorochinie (w dawce 200 mg dwa razy dziennie u jednego pacjenta oraz 100 mg 2x dziennie u drugiego). Leczenie hydroksychlorochiną doprowadziło do poprawy stanu jednego pacjenta. Drugi pacjent po trzy miesięcznej terapii nie uzyskał poprawy. Pacjentowi podano mykofenolan mofetylu w dawce 15/mg/kg/dobę. W ciągu sześciu tygodni odnotowano poprawę z ustąpieniem objawów. Rok później pacjent pozostał zdrowy bez nowych objawów.

- 2 opisy przypadków dla wskazania mieszana choroba tkanki łącznej: Papageorgiou 2020 oraz Hao 2018.

Opisano dwóch pacjentów ze zdiagnozowaną mieszaną chorobą tkanki łącznej. Pierwszy pacjent był od 5 miesięcy skutecznie leczony hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę. U drugiego zastosowano terapię złożoną: mała dawka dożylna metyloprednizolonu (dawka 40 mg/dobę) i siarczanu hydroksychlorochiny (dawka 400 mg/dobę). Po miesiącu leczenia objawy choroby uległy znacznej poprawie.

Ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w leczeniu ziarniniaka obrączkowego. W raporcie AOTMiT z 2018 r. nr OT.4311.9.2018 opisano przegląd systematyczny Lukacs 2015, w którym oceniono skuteczność HCQ w leczeniu ziarniniaka obrączkowego na podstawie opisów 3 serii przypadków (Cannistraci 2005 i Simon 1994; oraz Carlin 1987) oraz badanie retrospektywne Grewal 2017.

W przeglądzie systematycznym Lukacs 2015 przedstawiono opis 16 pacjentów, w tym 6 dzieci ze zdiagnozowanym ziarniniakiem obrączkowym. Po zastosowaniu terapii HCQ odnotowano poprawę objawów u wszystkich pacjentów. W czasie leczenia nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu retrospektywnym Grewal 2017 analizowano 35 pacjentów z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowym, 18 z 35 włączonych pacjentów było leczonych HCQ. U 10/18 pacjentów (55,6%) odnotowało poprawę stanu zdrowia. Prawie u wszystkich pacjentów, którym przypisano HCQ stwierdzono brak skuteczności lub niewystarczającą skuteczność innych wcześniej stosowanych terapii.

Część odnalezionych w ramach aktualizacji doniesień stanowią retrospektywne badania obserwacyjne, opisy przypadków i serii przypadków. Ponadto w większości badań brały udział mało liczne grupy pacjentów.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskaźników, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 przedstawiono opinię - prof. dr hab. n. med. Mareka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, który wyraził pozytywną opinię odnośnie finansowania ocenianego produktu leczniczego w ocenianych wskazaniach.

W opinii prof. dr hab. n. med. Mareka Brzosko: *„Hydroksychlorochinę można stosować poza wskazaniami rejestracyjnymi w mieszanej chorobie tkanki łącznej (zwłaszcza przy przewadze objawów tocznia rumieniowatego układuowego), twardzinie układowej, zespole antyfosfolipidowym i Sjögrena, oraz u chorych ze zmianami skórnymi w chorobach tkanki łącznej np. zapaleniu skórno-mięśniowym oraz MZIS, sarkoidozie. Jest stosowana oraz poza wskazaniami w „chorobach autoimmunizacyjnych; porfirii skórnej późnej”. W zespole Sjögrena ma pozytywny wpływ na zapalenie stawów i objawy suchości. Jest także stosowana w leczeniu rumienia guzowatego, oraz czasami w zapaleniu naczyń. Może być także stosowana w ziarniniaku obrączkowatym i liszaju płaskim mieszkowym (mam tylko wiadomości na podstawie piśmiennictwa) (...) Hydroksychlorochinę w chorobach autoimmunologicznych stosuje się od kilkadziesiąt lat. Nie ma co prawda badań klinicznych randomizowanych, ale w chorobach reumatycznych znalazła duże uznanie. Ma zastosowanie w chorobach jak wyżej. Jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Chorzy jednak wymagają kontroli okulistycznej ze względu na odkładanie się złogów w rogówce (odwracalne) oraz uszkodzenie siatkówki (około 5%).”*

5 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.9.2018 (nr w BIP 25/2018).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ocenianą technologię stanowią produkt leczniczy Plaquenil zawierający hydroksychlorochinę we wskazaniach:

- toczeń rumieniowaty układowy,
- toczeń rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczeń rumieniowaty skórny,
- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- liszaj płaski mieszkowy,
- zespół Sjögrena,
- układowe zapalenie naczyń.

Na podstawie opracowania OT.4311.9.2018 wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2018 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 33/2018 w sprawie zasadności wydania zgód na refundację w ramach importu docelowego leków Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg, oraz Quensyl (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg, we wszystkich ocenianych wskazaniach.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 21.06.2021 r., w celu zaktualizowania informacji opisanych w raporcie AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.9.2018, BIP 25/2018). Do analizy włączano publikacje opublikowane od 2018 r.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych dla wskazań: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz mieszana choroba tkanki łącznej. Odnaleziono jedynie publikacje Chaigne 2019 oraz Antunes 2019, w których przeprowadzono systematyczny przegląd aktualnych wytycznych klinicznych w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD) oraz niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej (UCTD). We wnioskach z tych przeglądów autorzy publikacji wskazali, iż nie ma obecnie jednego spójnego postępowania terapeutycznego w chorobach tkanki łącznej, natomiast możliwości leczenia MCTD ograniczają się do hydroksychlorochiny, kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Dla pozostałych wskazań łącznie opisano 15 dokumentów. Większość odnalezionych rekomendacji, podobnie jak w poprzednim raporcie z 2018 roku, zaleca stosowanie hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach. Jedynie odnalezione francuskie wytyczne GFEV 2020 dotyczące leczenia martwiczej postaci układowego zapalenia naczyń, wytyczne BAD/BPG 2019 dotyczące leczenia ziarniniaka obrączkowego oraz brytyjskie BAD 2021 dotyczące leczenia rumienia guzowatego nie brały pod uwagę tej substancji.

Rekomendacje EULAR 2019 dotyczące terapii tocznia rumieniowatego układowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny, jako leku I rzutu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego krążkowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny jako leku pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Podobną rekomendację zawarto w ulotce Brytyjskiego Towarzystwa

Dermatologicznego z 2021 roku. Wg PTD 2018 terapia ogólna lekami przeciwmalarycznymi (w tym HCQ) jest również skuteczna we wszystkich skórnych postaciach tocznia rumieniowatego.

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (EULAR 2019 i NICE 2020) wskazują iż obecnie leczenie pierwszego rzutu obejmuje przede wszystkim klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs). Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, natomiast wg NICE w przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu można zastosować hydroksychlorochinę.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi EAD/EDF 2020 hydroksychlorochina jest również wymieniana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu liszaja płaskiego mieszkowego. Podobnie w przypadku leczenia zespołu Sjögrena wytyczne EULAR 2020 wymieniają ten lek jako opcję terapeutyczną obok glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, dożylnych immunoglobulin oraz leków biologicznych. Wytyczne te nie rekomendują hydroksychlorochiny w przypadku suchości jamy ustnej czy suchości oka.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 21 czerwca 2021 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu nr OT.4311.9.2018. Jako datę odcięcia przyjęto 28.03.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.9.2018.

Toczeń rumieniowaty: układowy, krążkowy, podostry skórny

W wyniku aktualizacji dla wskazania toczeń rumieniowaty układowym odnaleziono 4 przeglądy systematyczne: Guillotino 2018, Tao 2019, Duan 2021 oraz Papachristos 2021.

Wyniki przeglądu z metaanalizą Guillotin 2018 wskazują, że u kobiet w ciąży z SLA terapia HCQ nie wpływa na zwiększenie częstości przedwczesnych urodzeń, poronień oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu, nie wykazano IS różnic między grupą HCQ i placebo. Również w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Duan 2021 nie wykazano IS różnic między grupą stosującą HCQ, a grupą kontrolną niestosującą leczenia HCQ w częstości występowania: zespołu HELLP, cukrzycy ciążowej, incydentów zakrzepowych, samoistnych poronień, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, małowodzia, urodzeń żywych, urodzeń martwego dziecka, wad wrodzonych płodu, małej masy urodzeniowej, zaburzeń wewnątrzmacicznych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu oraz 5-minutowego wyniku w skali APGAR <7 pkt.. W grupie stosującej HCQ odnotowano natomiast IS niższą szansę urodzenia przedwcześnie, wystąpienia stanu przedzucawkowego i nadciśnienia, niż w grupie kontrolnej.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Tao 2019 wykazał, że stosowanie HCQ, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wiąże się z IS niższym poziomem w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości i o bardzo małej gęstości. Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w poziomie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości. W dwóch badaniach obserwacyjnych odnotowano korzystny wpływ terapii HCQ u pacjentów z SLE na IS zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz na IS wydłużenie czasu do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych.

Natomiast dla wskazania toczeń rumieniowaty skórny (w tym m.in. typ podostry i krążkowy) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: Hannon 2021 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo m.in. HCQ w leczeniu objawów skórnych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego), Fairely 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo m.in. HCQ w leczeniu tocznia rumieniowatego skórniego) oraz Shipman 2020 (oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii HCQ w leczeniu tocznia rumieniowatego skórniego). Wyniki przeglądów wskazują na korzystny wpływ terapii HCQ na poprawę objawów skórnych u pacjentów z toczniem rumieniowatym skóry (w tym z postacią podostrą oraz toczniem rumieniowatym krążkowym). U pacjentów zdarzenia niepożądane występowały rzadko, u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie retinopatii.

Nieźróznicowana choroba tkanki łącznej

Odnaleziono 2 opisy (Rauf 2019 oraz Gu 2018) przypadków pacjentów z rozpoznaną nieźróznicowaną chorobą tkanki łącznej oraz chorobami współistniejącymi. U pacjentów zastosowano terapię opartą na hydroksychlorochinie, leczenie doprowadziło do poprawy stanu jednego pacjenta. Drugi pacjent po trzy miesięcznej terapii nie uzyskał poprawy. Pacjentowi podano mykofenolan mofetylu, po czym w ciągu sześciu tygodni odnotowano poprawę z ustąpieniem objawów.

Mieszana choroba tkanki łącznej

Odnaleziono 2 opisy (Papageorgiou 2020 oraz Hao 2018) przypadków pacjentów ze zdiagnozowaną mieszaną chorobą tkanki łącznej. Pierwszy pacjent był od 5 miesięcy skutecznie leczony hydroksychlorochiną. U drugiego zastosowano terapię złożoną: mała dawka dożylna metyloprednizolonu (dawka 40 mg/dobę) i siarczanu hydroksychlorochiny (dawka 400 mg/dobę). Po miesiącu leczenia objawy choroby uległy znacznej poprawie.

Rumień guzowaty

Odnaleziono jeden opis (Zheng 2020) przypadku pacjentki z licznymi głębokimi ropnymi owrzodzeniami o nieregularnych brzegach, otoczonymi rumieniem. Stwierdzono również obecność rumieni guzowatych na lewej nodze i brzuchu. U pacjentki rozpoczęto terapię steroidami ogólnoustrojowymi z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i hydroksychlorochiną z powodu wyniszczającego toczniowego zapalenia tkanki podskórnej. Odnotowano ustąpienie wszystkich zmian skórnych. Próba odstawienia hydroksychlorochiny rok później spowodowała nawrót objawów skórnych z towarzyszącymi bólami wielostawowymi, które po wznowieniu leczenia ustąpiły.

Ziarniniak obrączkowaty

W wynik aktualizacji przeglądu nie odnaleziono dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego W raporcie AOTMiT z 2018 r. nr OT.4311.9.2018 opisano przegląd systematyczny Lukacs 2015, w którym oceniono skuteczność HCQ w leczeniu ziarniniaka obrączkowatego na podstawie opisów 3 serii przypadków (Cannistraci 2005 i Simon 1994; oraz Carlin 1987) oraz badania retrospektywnego Grewal 2017.

W przeglądzie systematycznym Lukacs 2015 przedstawiono opis 16 pacjentów, w tym 6 dzieci ze zdiagnozowanym ziarniniakiem obrączkowatym. Po zastosowaniu terapii HCQ odnotowano poprawę objawów u wszystkich pacjentów. W czasie leczenia nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu retrospektywnym Grewal 2017 analizowano 35 pacjentów z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowatym, 18 z 35 włączonych pacjentów było leczonych HCQ. U 10/18 (55,6%) pacjentów odnotowało poprawę stanu zdrowia.

Liszaj płaski mieszkowaty

Odnaleziono 3 badania retrospektywne: Maldonado Cid 2020, Starace 2020 i Zhang 2019.

W badaniu Maldonado Cid 2020 leczenie HCQ zastosowano u 5 pacjentów z łysieniem czołowym włókniejącym, u wszystkich odnotowano stabilizację choroby (zatrzymanie wypadania włosów), żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Starace 2020 analizowano 40 pacjentów z rozpoznaniem liszajem płaskim, wypadaniem włosów oraz obecnością swędzenia/pieczenia skóry głowy. U 11/12 (92%) pacjentów po 7-12 miesiącach terapii HCQ stwierdzono zatrzymanie wypadania włosów, u jednego pacjenta odnotowano postępującą wolno progresję choroby, pacjent pozostawał nadal leczony.

W badaniu Zhang 2020 analizowano 29 pacjentów ze zdiagnozowanym łysieniem czołowym włókniejącym. U 16/29 (55%) pacjentów zastosowano terapię HCQ, z czego u 10/16 (63%) odnotowano odpowiedź na leczenie (jeden pacjent zgłosił stabilizację choroby z odrostem włosów, a 9 (56%) pacjentów zatrzymanie wypadania włosów).

Zespół Sjögrena

Odnaleziono przegląd systematyczny Brito-Zeron 2019: we włączonych 2 badaniach RCT wykazano brak IS różnic między grupą HCQ, a placebo w $\geq 30\%$ zmniejszeniu 2 z 3 wyników w skali VAS (suchość w jamie ustnej, zmęczenie, ból), zmniejszeniu bólu po 24 tyg. terapii oraz suchości oka po 12 tygodniach terapii. W badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano po 12 tyg. terapii HCQ IS poprawę z zakresie 4 z 8 punktów końcowych dotyczących oczu w porównaniu do stanu wyjściowego oraz po 30 tyg. leczenia IS poprawę wskaźnika uSF (ang. unstimulated salivary flow rate, niestymulowany przepływ śliny) względem wartości początkowej, nie uzyskano natomiast IS poprawy wskaźnika sSFR, ang. stimulated salivary flow rate, stymulowany przepływ śliny). Tylko w 2 z 5 ocenianych punktów stwierdzono IS poprawę wyników w skali VAS dotyczących jamy ustnej względem wartości początkowej.

W żadnym z badań nie zgłoszono przypadku działań toksycznego HCQ na siatkówkę ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Układowe zapalenie naczyń

Odnaleziono przegląd systematyczny Kolkhir 2019 oraz niesystematyczny Casian 2018.

W przeglądzie systematycznym Kolkhir 2019 w 7 z 31 badań (23%) odnotowano u 38/97 (39%) pacjentów skuteczny wpływ terapii HCQ na poprawę objawów skórnych pokrzywkowego zapalenia naczyń (okres leczenia w badaniach od roku do 2 lat). U 10% pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 29% odpowiedź częściową, a u 61% brak efektów leczenia.

W przeglądzie niesystematycznym Casian 2018 przedstawiono 8 opisów przypadków, w których po zastosowaniu HCQ u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę objawów, w tym ustąpienie wysypki, bólów stawów, zmniejszenie zapalenia naczyń. Opisano również wyniki dwóch badań retrospektywnych, w badaniu Le Guennec

1994 terapia HCQ została zastosowana u 36 pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA), u 81% pacjentów możliwe było skuteczne odstawienie glikokortykosteroidów. W badaniu Casian 2015, opisano 8 pacjentów z układowym zapaleniem naczyń leczonych HCQ, u 6/8 pacjentów odnotowano poprawę. Opisano również wyniki badania RCT Sailler 2009 (opublikowane jedynie w formie abstraktu) do którego włączono 64 pacjentów z GCA, w badaniu nie wykazano IS różnicy w nawrocie choroby między pacjentami leczonymi HCQ, a grupą leczoną glikokortykoidami, po 96 tygodniach terapii.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne Rempenault 2020 i Xie 2020 z metaanalizą.

W przeglądzie Rempenault 2020 przedstawiono wyniki otwartego badania kliniczno-kontrolnego Alam 2012, w którym porównano metotreksatem (MTX) (n=30) z HCQ (n=30), odnotowano spadek aktywności choroby wg DAS28 w obu grupach po 6 miesiącach leczenia, jednak IS lepsza odpowiedź kliniczna została odnotowana w grupie MTX. Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami. W przeglądzie opisano również wyniki badania retrospektywnego Gossen 2016, w którym wykazano, że pacjenci w grupie HCQ, IS rzadziej przyjmowali leki biologiczne, w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MTX. W przeglądzie porównano również skuteczność HCQ z sulfasalazyną. W badaniu otwartym i 2 badaniach RCT skuteczność HCQ i sulfasalazyny była podobna w odniesieniu do szybkości sedymentacji erytrocytów (OB), sztywności porannej, liczby obrzękniętych stawów i bólu stawów w ocenie pacjenta lub lekarza po 6 miesiącach terapii. W 2 badaniach RCT wykazano również podobny profil bezpieczeństwa HCQ i sulfasalazyny. W jednym badaniu RCT nie wykazano IS różnic w progresji choroby (progresja zmian zlokalizowanych na dłoniach i nadgarstkach) między grupami HCQ i sulfasalazyna.

Metaanaliza Xie 2020 na podstawie 11 badań, wykazała że leczenie HCQ, u pacjentów z RZS było IS związane z redukcją ryzyka cukrzycy (istotnie statystycznie mniejsze ryzyko cukrzycy stwierdzono u pacjentów przyjmujących HCQ przez 2–4 lub 4 lata, przy braku IS zmniejszeniu ryzyka u pacjentów poddanych terapii HCQ przez rok).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowo włączono 4 przeglądy systematyczne oraz jedno badanie retrospektywne (Lo 2021) dotyczące bezpieczeństwa stosowania HCQ w różnych wskazaniach uwzględniających przynajmniej jedno z ocenianych.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Eljaaly 2020 (9 badań RCT) wykazał IS większą szansę wystąpienia zaburzeń barwnikowych skóry w grupie stosującej HCQ vs placebo. Nie stwierdzono natomiast IS różnic między grupami w wystąpieniu zdarzeń niepożądanych takich jak: wysypka, AEs związane z układem pokarmowym, bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, AEs związane ze wzrokiem. W badaniach nie odnotowano przypadków kardiotoxyczności.

Do przeglądu systematycznego Fram 2021 włączono 69 badań, w których u pacjentów długotrwale stosujących hydroksychlorochinę ($10,5 \pm 8,9$ lat), najczęściej występującym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym była skurczowa niewydolność serca, która wystąpiła u 54 pacjentów (35%). U większość pacjentów (n=77) nastąpiła poprawa się po odstawieniu hydroksychlorochiny.

Do przeglądu systematycznego Prodrornos 2020 włączono 8 badań, w których wykazało zmniejszoną częstość występowania choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów otrzymujących HCQ. W badaniu Gupta 2018 wykazano 67% zmniejszenie ryzyka migotania przedsionków, u pacjentów stosujących HCQ. W trzech badaniach wykazano zmniejszenie częstości występowania zakrzepicy u pacjentów otrzymujących HCQ.

Do przeglądu systematycznego Sharma 2020 włączono 94 badania, w których odnotowano 689 dermatologicznych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu HCQ. Najczęściej dotyczyły one wystąpienia wysypki polekowej lub wysypki (358 przypadków), przebarwień skóry (116), świądu (62), ostrej uogólnionej osutki krostkowej (27), zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (26), wypadania włosów (12) i zapalenia jamy ustnej (11).

Do badania retrospektywnego Lo 2021 włączono 3 575 pacjentów, w tym 714 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 710 toczeniem rumieniowatym układowym i 710 z zespołem Sjögren (SjS). Wykazano brak IS różnic między grupą stosującą HCQ, a niestosującą HCQ w ryzyku wystąpienia arytmii oraz arytmii komorowej.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Brito-Zeron 2019	Brito-Zeron P. et al., Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome, <i>RMD Open</i> 2019
Casian 2018	Casian A. et al., New use for an old treatment: Hydroxychloroquine as a potential treatment for systemic vasculitis, <i>Autoimmunity Reviews</i> , 2018
Duan 2021	Duan J. et al., Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis, <i>Lupus</i> 2021, Vol. 30(7) 1163–1174
Ejaaly 2020	Eljaaly K. et al., Hydroxychloroquine safety: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Travel Medicine and Infectious Disease</i> 36, 2020, 101812, https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101812
Fairley 2020	Fairely J. I. et al., Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review, <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> , 2020, 95-127
Fram 2021	Fram G. et al., Cardiac Complications Attributed to Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature Pre-COVID-19, Bentham Science Publishers, 2021
Gu 2018	Gu X. et al. Acquired renal glucosuria in an undifferentiated connective tissue disease patient with a SLC5A2 heterozygous mutation, <i>Medicine</i> 2018, 97: 50
Guillotin 2018	Guillotin V. et al., Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: a systematic review and meta-analysis, 2018, https://doi.org/doi:10.1016/j.jbspin.2018.03.006
Hannon 2021	Hannon CW. et al., Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus (Review), <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2021
Hao 2018	Hao Y. et al., Management of multiple neurological complications in mixed connective tissue disease, <i>Medicine</i> , 2018
Kolkhir 2018	Kolkhir P. et al., Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review, <i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 2018
Maldonado Cid 2020	Maldonado Cid P. et al. Frontal Fibrosing Alopecia: A Retrospective Study of 75 Patients, <i>Actas Dermosifiliogr</i> , 2020; 111: 487 - 495
Papachristos 2021	Papachristos D.A et al., Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review, <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> , 2021
Papageorgiou 2020	Papageorgiou J-M. et al., Fulminant myocarditis in a COVID-19 positive patient treated with mechanical circulatory support – a case report, <i>European Heart Journal - Case Reports</i> , doi:10.1093/ehjcr/ytaa523
Prodromos 2020	Prodromos C.C. et al., Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review, <i>New Microbe and New Infect</i> , 2020: 37
Rauf 2019	Rauf M. et al., Giant Cell Hepatitis – A Rare Association with Connective Tissue Disease, <i>Mediterr J Rheumatol</i> 2019; 30(4): 224-7
Rempenault 2020	Rempenault C. et al., Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review, <i>American College of Rheumatology</i> , 2019
Sharma 2020	Sharma A. et al., Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: A systematic review, <i>American Academy of Dermatology</i> , 2020
Shipman 2020	Shipman W. et al., An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review, <i>J Am Acad Dermatol</i> , 2020
Starace 2020	Starace M. et al., Diffuse variants of scalp lichen planopilaris: Clinical, trichoscopic and histopathologic features of 40 patients, <i>American Academy of Dermatology</i> , 2020
Tao 2019	Tao C-Y. et al., Impact of antimalarial (AM) on serum lipids in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. A systematic review and meta-analysis, <i>Medicine</i> , 2019
Xie 2020	Xie W. et al., Incipient diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis
Zhang 2019	Zhang M. et al., Frontal Fibrosing Alopecia Demographics: A Survey of 29 Patients, 2019
Zheng 2020	Zheng D. et al., Sustained Remission of Lupus Panniculitis Treated With Hydroxychloroquine in a Patient With Crohn's Disease: A Case Report, <i>Cureus</i> , 2020, DOI 10.7759/cureus.10455

Rekomendacje kliniczne

Antunes 2019	Antunes M. et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines, 2019
BAD 2016	British Association of Dermatologists, <i>GRANULOMA ANNULARE</i> , 2016

BAD DLE 2021	British Association of Dermatologists, DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS (DLE), 2021
BAD Erythema nodosum 2021	British Association of Dermatologists, ERYTHEMA NODOSUM, 2021
BAD/BPG 2018	British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy 2018, British Journal of Dermatology (2019) 180, pp730–739
BSR 2018	The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, Rheumatology 2018, doi:10.1093/rheumatology/kex286
Chaigne 2019	Chaigne B. et al., Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines, 2019
EDF 2019	European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2020
EDF/EAD 2020	European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology, JEADV 2020, 34, 1403–1414
EULAR 2019	2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis 2019;78:736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
EULAR 2020	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update, Ann Rheum Dis 2020;79:685–699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
EULAR 2020	EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies, Ann Rheum Dis 2020, doi:10.1136/annrheumdis-2019-216114
GFEV 2020	French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides), Orphanet J Rare Dis, 2020, 15:351, https://doi.org/10.1186/s13023-020-01621-3
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis, 2017
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Rheumatoid arthritis in adults: management, 2018
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Drug treatment for rheumatoid arthritis, 2021
PTD 2018	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, cutaneous lupus erythematosus. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological society, skórna postać tocznia rumieniowatego. rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego towarzystwa Dermatologicznego, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 244–263 DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2018.75581

Pozostałe publikacje

ChPL Plaquenil	Charakterystyka Produktu Leczniczego Plaquenil Źródło: https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Plaquenil/PLAQUENIL_200_mg_ChPL_03_2020.pdf?la=pl [dostęp 05.07.2021]
OT.4311.9.2018	Opracowanie Aotmit na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Plaquenil, Quensyl (hydroksychlorochina) we wskazaniach: toczień rumieniowaty układowy, toczień rumieniowaty krążkowy, podostry toczień rumieniowaty skórny, mieszana choroba tkanki łącznej, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń, 4.04.2018

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.06.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	((vasculitis[MeSH Terms]) OR (vasculitis[Title/Abstract])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	59
11	((Sjögren's syndrome[MeSH Terms]) OR (Sjögren's syndrome[Title/Abstract])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	88
10	((lichen planopilaris[Title/Abstract]) OR (Lichen Planus[Title/Abstract])) OR (Lichen Planus[MeSH Terms]) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	30
9	(((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms]) AND ((Rheumatoid Arthritis[MeSH Terms]) OR (Rheumatoid Arthritis[Title/Abstract])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	353
8	((Granuloma Annulare[Title/Abstract]) OR (Granuloma Annulare[MeSH Terms])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	7
7	((Erythema nodosum[Title/Abstract]) OR (Erythema nodosum[MeSH Terms])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	5
6	(((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms]) AND (((Mixed Connective Tissue Disease[MeSH Terms]) OR (sharp syndrome[MeSH Terms])) OR (Sharp Syndrome[Title/Abstract])) OR (Mixed Connective Tissue Disease[Title/Abstract])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	14
5	(((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms]) AND (((Undifferentiated Connective Tissue Diseases[MeSH Terms]) OR (Undifferentiated Connective Tissue Diseases[Title/Abstract])) OR (UCTD[Title/Abstract])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	5
4	((subacute cutaneous lupus erythematosus[MeSH Terms]) OR (subacute cutaneous lupus erythematosus[Title/Abstract])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	64

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
3	(((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) AND ((discoid lupus erythematosus[MeSH Terms]) OR (discoid lupus erythematosus[Title/Abstract])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	25
2	(((((((erythematoses[Title/Abstract]) OR (erythematosus[Title/Abstract])) OR (syndrome[Title/Abstract])) AND (lupus[Title/Abstract])) AND (systemic[Title/Abstract])) OR (systemic lupus erythematosus[Title/Abstract])) OR (systemic lupus erythematosus[MeSH Terms])) OR (SLE[Title/Abstract])) AND ((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms])) from 2018/3/28 - 2021/6/21	638
1	(((((((sn-8137[Title/Abstract]) OR (Hydrochloroquine[Title/Abstract])) OR (Chloroquinol[Title/Abstract])) OR (Oxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Hydroxychloroquine[Title/Abstract])) OR (Plaquenil[Title/Abstract])) OR (hydroxychloroquine[MeSH Terms]))	8,423

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: liszaj płaski mieszkowy

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Lichen Planus] explode all trees	236
#8	(Lichen Planus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	531
#9	#7 or #8	531
#10	#9 and #6 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	9

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Undifferentiated Connective Tissue Diseases] explode all trees	6
#8	(Undifferentiated Connective Tissue Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#9	#7 or #8	23
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	2

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: podostry toczeń rumieniowaty skóry

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	(subacute cutaneous lupus erythematosus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#8	#6 and #7 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	2
#9	MeSH descriptor: [] explode all trees	0

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: reumatoidalne zapalenie stawów

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6226
#8	(Rheumatoid Arthritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16998
#9	#7 or #8	17290
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	267

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: rumień guzowaty

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Erythema Nodosum] explode all trees	42
#8	("erythema nodosum"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	128
#9	#7 or #8	128
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	0

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: toczeń rumieniowaty układowy

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
-----------------	----------	-----------------

#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1072
#8	(systemic lupus erythematosus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2320
#9	#7 or #8	2489
#10	#9 and #6 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	91

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: toczeń rumieniowaty krążkowy

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Discoid] explode all trees	27
#8	(discoid lupus erythematosus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
#9	#7 or #8	75
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	5

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: układowe zapalenie naczyń

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	(vasculitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1364
#8	MeSH descriptor: [Vasculitis] explode all trees	2013
#9	#7 or #8	3041
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	13

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: mieszana choroba tkanki łącznej

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	3
#8	(Mixed Connective Tissue Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151
#9	(Sharp Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	132
#10	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	3
#11	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	3
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	282
#13	#6 and #12 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	3

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: zespół Sjögrena

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Sjogren's Syndrome] explode all trees	298
#8	("Sjogren's syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	762
#9	#7 or #8	762
#10	#6 and #9 with Cochrane Library publication date Between Mar 2018 and Jul 2021	22

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Ostatnie wyszukiwanie 21.06.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.03.2018 r.) Wskazanie: ziarniak obrączkowy

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Hydrochloroquine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#2	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#3	MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees	540
#4	(Plaquenil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
#5	("hydroxychloroquine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1678
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1697
#7	MeSH descriptor: [Granuloma Annulare] explode all trees	2
#8	(Granuloma Annulare):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#9	#7 or #8	14
#10	#9 and #6	0