



**IG VENA W TERAPII CHORÓB NEUROLOGICZNYCH:
ZESPÓŁ GUILLAIN-BARRE, PRZEWLEKŁA ZAPALNA
POLINEUROPATIA DEMIELINIZACYJNA**

**ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OBEJMUJĄCA ANALIZĘ PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

Wersja 1.0

Autorzy:

Monika Małowicka

Weronika Ilczyszyn

Kraków, czerwiec 2014

MERITUM L.A. Sp. z o.o.

Ul. Starowiślna 8/2, 31-032 Kraków, Tel: +48-501-162-763, e-mail: landa@meritumla.pl

REGON: 142716688, NIP: 701-027-26-95, KRS: 0000373054

MERITUM L.A. Sp. z o.o.

ul. Starowińska 8/2

31-032 Kraków

Tel. kom.: +48-501-162-763

E-mail: landa@meritumla.eu

Autorzy:

Monika Małowicka

Weronika Ilczyszyn

Kontrola jakości:

Krzysztof Łanda

Raport został opracowany przez ww. autorów. Firma Meritum L.A. sp. z o.o. organizowała prace w ramach fundholding'u oraz przeprowadziła audyt podstawowy (quality control) opracowania w wersji 1.0, nie uczestnicząc w pracach analitycznych.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Deklaracja konfliktu interesów:

Raport/Analizę wykonano na zlecenie Kedrion International GmbH, która prace finansowała. Autorzy i *fundholder* nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| Spis treści..... | 1 |
| Indeks skrótów | 4 |
| 1 Wprowadzenie | 11 |
| 1.1 Cel analizy klinicznej..... | 11 |
| 1.1.1 Zespół Guillain-Barre | 11 |
| 1.1.2 Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna..... | 12 |
| 2 Problem zdrowotny..... | 13 |
| 2.1 Zespół Guillain-Barre (ZGB) | 13 |
| 2.1.1 Definicja..... | 13 |
| 2.1.2 Klasyfikacja | 13 |
| 2.1.3 Epidemiologia | 13 |
| 2.1.4 Etiologia i patogenezę | 15 |
| 2.1.5 Obraz kliniczny..... | 16 |
| 2.1.6 Diagnostyka | 17 |
| 2.1.7 Leczenie | 19 |
| 2.1.8 Monitorowanie stanu pacjenta | 20 |
| 2.1.9 Powikłania i rokowanie | 21 |
| 2.2 Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (PZPD)..... | 22 |
| 2.2.1 Definicja..... | 22 |
| 2.2.2 Klasyfikacja | 22 |
| 2.2.3 Epidemiologia | 23 |
| 2.2.4 Etiologia i patogenezę | 24 |
| 2.2.5 Obraz kliniczny..... | 24 |
| 2.2.6 Diagnostyka | 25 |
| 2.2.7 Leczenie..... | 27 |
| 2.2.8 Monitorowanie stanu pacjenta | 28 |
| 2.2.9 Powikłania i rokowanie | 30 |
| 3 Analiza problemu decyzyjnego..... | 31 |
| 3.1 Postępowanie terapeutyczne..... | 31 |
| 3.1.1 Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania w ZGB | 31 |
| 3.1.2 Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania w PZPD | 33 |
| 3.2 Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych | 36 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.2.1 | Aktualny status refundacyjny w Polsce | 36 |
| 3.2.2 | Rekomendacje refundacyjne..... | 37 |
| 3.3 | Uzasadnienie wyboru komparatorów | 39 |
| 3.3.1 | ZGB | 39 |
| 3.3.2 | PZPD | 40 |
| 3.4 | Definiowanie problemu decyzyjnego | 42 |
| 3.4.1 | ZGB | 42 |
| 3.4.2 | PZPD | 42 |
| 4 | Charakterystyka interwencji i komparatorów..... | 44 |
| 4.1 | Immunoglobulina ludzka normalna | 44 |
| 4.1.1 | Immunoglobulina ludzka normalna do podania do¿ylnego (IVIg)..... | 44 |
| 4.2 | Plazmafereza | 51 |
| 4.3 | Glikokortykosteroidy | 52 |
| 5 | Metodyka analizy klinicznej..... | 58 |
| 5.1 | Kryteria włączenia i wykluczenia | 58 |
| 5.1.1 | ZGB | 58 |
| 5.1.2 | PZPD | 59 |
| 5.2 | Źródła danych oraz strategia wyszukiwania | 59 |
| 5.3 | Selekcja badań klinicznych | 61 |
| 5.4 | Charakterystyka i ocena wiarygodności | 61 |
| 5.5 | Ekstrakcja danych i analiza statystyczna wyników | 62 |
| 6 | Wyniki wyszukiwania badań klinicznych | 63 |
| 6.1 | Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej | 63 |
| 6.1.1 | ZGB | 63 |
| 6.1.2 | PZPD | 66 |
| 6.2 | Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej..... | 69 |
| 6.2.1 | ZGB | 69 |
| 6.2.2 | PZPD | 70 |
| 7 | Analiza kliniczna w oparciu o wyniki opracowań wtórnych | 73 |
| 7.1 | ZGB | 73 |
| 7.1.1 | Ocena stopnia niesprawności..... | 73 |
| 7.1.2 | Czas do osiągnięcia określonego poziomu sprawności | 74 |
| 7.1.3 | Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji | 75 |
| 7.1.4 | Nawrót choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia | 76 |
| 7.1.5 | Zgon | 76 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 7.1.6 | Zdarzenia niepożądane..... | 77 |
| 7.1.7 | Przerwanie leczenia..... | 78 |
| 7.2 | PZPD | 78 |
| 7.2.1 | Porównanie IVIg vs PE | 79 |
| 7.2.2 | Porównanie IVIg vs prednizolon..... | 80 |
| 8 | Poszerzona analiza bezpieczeństwa..... | 83 |
| 8.1 | IVIg..... | 83 |
| 8.2 | GKS | 84 |
| 9 | Wnioski końcowe | 86 |
| 9.1 | ZGB | 86 |
| 9.2 | PZPD | 87 |
| 10 | Ograniczenia | 89 |
| 11 | Dyskusja..... | 90 |
| 12 | Bibliografia..... | 94 |
| 13 | Spis tabel | 100 |
| 14 | Spis rysunków | 103 |
| 15 | Aneks | 104 |
| 15.1 | Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej | 104 |
| 15.1.1 | ZGB (etap I)..... | 104 |
| 15.1.2 | ZGB (etap II)..... | 106 |
| 15.1.3 | PZPD (etap I)..... | 109 |
| 15.1.4 | PZPD (etap II)..... | 112 |
| 15.2 | Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy | 115 |
| 15.2.1 | ZGB | 115 |
| 15.2.2 | PZPD | 125 |
| 15.3 | Skrócona charakterystyka przeglądu Hoes 2009 | 128 |
| 15.4 | Badania w toku..... | 129 |
| 15.5 | Badania wykluczone | 129 |
| 15.6 | Formularze do oceny wiarygodności badań pierwotnych | 130 |
| 15.7 | Formularze do ekstrakcji danych..... | 131 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|-----------------|---|
| AAN | Amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>) |
| ABN | Brytyjskie Stowarzyszenie Neurologów (<i>Association of British Neurologists</i>) |
| AE | Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce |
| ASFA | Amerykańskie Stowarzyszenie Plazmaferezy (<i>American Society for Apheresis</i>) |
| bd | Brak danych |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>) |
| CMV | Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>) |
| EBV | Wirus Epsteina-Barra (<i>Epstein-Barr Virus</i>) |
| EFNS | Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (<i>European Federation of Neurological Societies</i>) |
| EFNS/PNS | Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/Towarzystwo Badania Nerwów Obwodowych (<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EMG | Elektromiografia |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| GKS | Glikokortykosteroidy |
| GPE | Grupa polskich ekspertów w dziedzinie neurologii |
| HIV | Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| Ig | Normalna immunoglobulina ludzka |
| INCAT | Skala oceny stopnia niesprawności (<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale</i>) |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat</i>) |
| IVIg | Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>) |

| | |
|-------------|---|
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| mITT | Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat</i>) |
| MRC | Skala oceny stopnia nasilenia duszności Rady Badań Medycznych (<i>Medical Research Council</i>) |
| mRS | Zmodyfikowana skala Rankin (<i>modified Rankin Scale</i>) |
| N | Liczebność grupy |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| nd | Nie dotyczy |
| NDS | Skala oceny niesprawności (<i>Neurological Disability Scale</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Agencja HTA w Anglii i Walii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) |
| NS | Wynik nieistotny statystycznie |
| OI | Okres interwencji |
| PE | Plazmafereza |
| PK | Punkt końcowy |
| PL | Program lekowy |
| PLC | Placebo |
| PMR | Płyn mózgowo-rdzeniowy |
| PP | Analiza zgodna z protokołem leczenia (<i>Per Protocol</i>) |
| PZPD | Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>) |
| Rp | Leki wydawane z przepisu lekarza |
| Rpz | Leki wydawane z przepisu lekarza, do zastrzeżonego stosowania |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |

| | |
|-------------|--|
| SAE | Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce |
| R | Pozytywna rekomendacja refundacyjna |
| NR | Negatywna rekomendacja refundacyjna |
| BR | Brak rekomendacji refundacyjnej |
| ZGB | Zespół Guillain-Barre |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest określenie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego (IVIg) w populacji pacjentów z zespołem Guillain-Barre (ZGB) oraz przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (PZPD).

Metodyka

Analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce (AOTM) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano opracowań wtórnych, spełniających, co najmniej 4 z 5 zasad systematyczności wg Cooka, a pod względem problemu decyzyjnego zgodnych (lub szerszych) z założeniami niniejszej analizy. W drugim etapie prac, dokonano przeszukania aktualizacyjnego zgodnie ze strategią zaprezentowaną w zakwalifikowanych przeglądach. Ostatecznie, analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki opracowań wtórnych, w których w wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.), kwalifikowano badania randomizowane (RCT) lub badania z pseudorandomizacją. Komparatorami dla IVIg w przypadku ZGB była plazmaferesa (PE), natomiast w przypadku PZPD glikokortykosteroidy (GKS) do podania doustnego oraz PE.

Charakterystyka badań włączonych do analizy

ZGB

W pierwszym etapie prac, w wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 167 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 5 pozycji. Ostatecznie zakwalifikowano jeden przegląd systematyczny (5 pkt w skali Cooka) przygotowany przez *Cochrane Collaboration* i opublikowany w roku 2012. Autorzy opracowania odnaleźli 7 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla porównania IVIg z PE w populacji chorych z ZGB. Przeprowadzone przeszukanie aktualizacyjne nie wskazało na istnienie nowych, nieopisanych wcześniej badań pierwotnych.

Wszystkie zakwalifikowane badania pierwotne przeprowadzono metodą otwartej próby, bez zaślepienia. łącznie w badaniach uczestniczyło 623 pacjentów. W większości prac kryteria włączenia zakładały udział, zarówno osób dorosłych, jak i dzieci o stopniu niesprawności ≥ 2 w skali w Hughesa.

W jednym badaniu kwalifikowano pacjentów, którzy byli wyjściowo bardziej obciążeni tj. wymagali wentylacji mechanicznej. Jakość metodologiczna badań została oceniona na 1–3 pkt w skali Jadad.

PZPD

W pierwszym etapie prac, w wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 111 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 7 pozycji. Ostatecznie zakwalifikowano jeden przegląd systematyczny (5 pkt w skali Cooka) przygotowany przez *Cochrane Collaboration* i opublikowany w 2013 roku. Autorzy opracowania odnaleźli po jednym badaniu pierwotnym spełniającym kryteria włączenia do przeglądu, odpowiednio dla porównania IVIg z PE oraz IVIg z GKS w podaniu doustnym, w populacji chorych z PZPD. Przeprowadzone przeszukanie aktualizacyjne nie wskazało na istnienie nowych, nieopisanych wcześniej badań pierwotnych. W świetle powyższego, analizę oparto na oryginalnych wynikach przeglądu.

Oba zakwalifikowane badania pierwotne przeprowadzono w schemacie *cross-over*, z zachowaniem okresu wymywania (*wash-out*). W badaniu dotyczącym porównania IVIg z PE uczestniczyło 19 pacjentów, zaś w badaniu dla porównania IVIg vs GKS 32 chorych. Badania charakteryzowały się zróżnicowaną jakością metodologiczną (odpowiednio 2 i 5 pkt w skali Jadad).

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Populacja ZGB

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie włączonych badań, wskazują, iż IVIg stosowany w terapii pacjentów z ZGB charakteryzuje się porównywalną skutecznością co PE w odniesieniu do:

- zmiany stopnia niesprawności w 4 tyg. po randomizacji ocenianej za pomocą skali Hughesa (wynik kumulacji ilościowej z 5 badań: WMD = -0,02 [-0,25; 0,20]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali Hughesa w 4 tyg. po randomizacji (wynik kumulacji ilościowej z 6 badań: RR = 1,08 [0,94; 1,23]);
- czasu do odzyskania sprawności manualnej (65 vs 90 dni, badanie Brill 1996);
- czasu do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia (mediana 51–55 vs 49–69 dni, wartości z badań van der Meche 1992 oraz PSGBS 1997);
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły nawroty choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia (wynik kumulacji ilościowej z 3 badań: RR = 0,89 [0,42; 1,89]);
- odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon (wynik kumulacji ilościowej z 7 badań: RR = 0,78 [0,31; 1,95]).

Porównywane interwencje charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa ze wskazaniem na IVIg:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (wynik kumulacji ilościowej z 4 badań: RR = 0,84 [0,54; 1,30]).

Jednocześnie zaobserwowano, iż ryzyko przerwania terapii jest istotnie statystycznie większe wśród pacjentów poddanych zabiegom PE, w porównaniu z IVIg (wynik kumulacji ilościowej z 4 badań: RR = 0,14 [0,05; 0,36]).

Populacja PZPD

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie pojedynczego badania, wskazują, iż IVIg stosowany w terapii pacjentów z PZPD charakteryzuje się porównywalną skutecznością, co PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia w skali NDS (MD = 0,06 [-0,63; 0,76]).

Jednocześnie raportowane dane wskazują, iż terapia IVIg nie powoduje wzrostu częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Wyniki analizy klinicznej, przeprowadzonej na podstawie pojedynczego badania, wskazują, iż IVIg stosowany w terapii pacjentów z PZPD charakteryzuje się porównywalną skutecznością oraz bezpieczeństwem, co GKS podawane doustnie w krótkim okresie terapii, w odniesieniu do:

- zmiany stopnia niesprawności w skali INCAT w 2 tyg. leczenia (MD = -0,71 [-1,47; 0,05]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali INCAT w 4 tyg. leczenia (RR = 0,91 [0,50; 1,68]);
- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o ≥ 1 stopień w skali mRS w 6 tyg. leczenia (RR = 0,96 [0,42; 2,20]);
- zmiana stopnia nasilenia duszności MRC (MD = -0,5 [-2,35; 1,35]);
- ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR = 1,47 [0,86; 2,53]);
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 0,45 [0,04; 4,69]).

Analizując powyższe wyniki należy jednak podkreślić, iż w badaniach w populacji z PZPD zastosowano bardzo krótki okres obserwacji (6 tyg.), a także niespotykane w praktyce klinicznej schematy podawania porównywanych interwencji. Mając na uwadze fakt, iż PZPD przyjmuje bardzo często charakter postępujący, kluczowym jest prowadzenie leczenia długoterminowego. O ile działania niepożądane odnotowywane przy terapii IVIg mają zazwyczaj charakter przemijający to w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa kluczowym było określenie profilu bezpieczeństwa systemowych GKS. Poszukiwane dane odnaleziono w przeglądzie systematycznym (5 pkt w skali Cooka) dotyczącym oceny profilu bezpieczeństwa GKS podawanych doustnie w dawce ≤ 30 mg/dzień (prednizolon, lub odpowiednik) przez okres >3 mies. w populacji pacjentów z chorobami o charakterze zapalnym. Wyniki przeglądu wskazują, iż długotrwałe przyjmowanie GKS cechuje się nieakceptowalnym

profilem bezpieczeństwa (150 zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat) i prowadzić może do rozwoju takich schorzeń jak: psychoza, osteoporoza, otyłość, cukrzyca, zaćma.

Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy wskazują, iż w populacji pacjentów z ZGB stosowanie IVIg w porównaniu z zabiegiem PE, który w omawianym wskazaniu jest formą terapii o udowodnionej skuteczności, daje porównywalne korzyści kliniczne. Dodatkowo, leczenie z zastosowaniem IVIg jest prostsze, szerzej dostępne oraz bardziej komfortowe dla pacjenta, co może przełożyć się na zmniejszenie ryzyka przedwczesnego przerwania terapii.

Zastosowanie terapii z IVIg w leczeniu chorych z PZPD jest równie skuteczne, co zabieg PE oraz doustne podanie GKS w krótkim okresie leczenia. Dostępne dane z badań RCT nie pozwalają jednak jednoznacznie wskazać, która opcja terapeutyczna jest dla pacjentów najbezpieczniejsza oraz jakie są długoterminowe efekty kliniczne przyjmowania ocenianych interwencji. Z całą pewnością jednak długotrwałe leczenie GKS prowadzi do licznych, często poważnych i nieuniknionych działań niepożądanych, co, obok preferencji pacjenta oraz ewentualnych przeciwwskazań, należy uwzględnić przy wyborze optymalnej terapii.

1 WPROWADZENIE

1.1 CEL ANALIZY KLINICZNEJ

Celem analizy klinicznej jest **ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego (IVIg)** w terapii chorób neurologicznych:

- zespół Guillain-Barre (ZGB)
- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (PZPD).

Analiza została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICO.

1.1.1 Zespół Guillain-Barre

Populacja

Pacjenci z zespołem Guillain-Barre (ZGB)

Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg)

Komparatory

Plazmafereza (PE)

Punkty końcowe

Skuteczność:

- ocena stopnia niesprawności:
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 pkt,
 - czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności,
- nawrót choroby;
- zgon;
- przerwanie leczenia.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

1.1.2 Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Populacja

Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną (PZPD)

Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg)

Komparatory

- Plazmafereza (PE)
- Glikokortykosteroidy (GKS) w podaniu doustnym

Punkty końcowe

Skuteczność:

- ocena stopnia niesprawności:
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 pkt,
 - czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności;

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

2 PROBLEM ZDROWOTNY

2.1 ZESPÓŁ GUILLAIN-BARRE (ZGB)

2.1.1 Definicja

Zespół Guillain-Barre (*Guillain-Barré syndrom*, ZGB) to heterogenna grupa nabytych neuropatii o charakterze autoimmunologicznym, cechująca się ostrym początkiem i najczęściej jednofazowym przebiegiem. Często ustępuje spontanicznie, niekiedy jednak może prowadzić do rozwoju ciężkich, zagrażających życiu powikłań. [1–3]

2.1.2 Klasyfikacja

Uwzględniając rozkład niedowładu, funkcję zajętych włókien nerwowych i rodzaj procesu patologicznego wyróżnia się kilka form ZGB (Tabela 1).

Tabela 1.

Kliniczne formy ZGB uporządkowane wg częstości występowania w krajach zachodnich (Ameryka Północna, Europa) [2, 3]

| Forma ZGB | Akronim | Cechy szczególne w przebiegu choroby |
|--|---------|---|
| Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna (<i>Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy</i>) | AIDP | Ogniskowy proces demielinizacyjny obejmujący korzenie rdzeniowe oraz nerwy obwodowe; postać klasyczna |
| Ostra aksonalna neuropatia ruchowa (<i>Acute motor axonal neuropathy</i>) | AMAN | Uszkodzenia wyłącznie nerwów ruchowych bez cech demielinizacji |
| Ostra aksonalna neuropatia ruchowo-czuciowa (<i>Acute motor-sensory axonal neuropathy</i>) | AMSAN | Uszkodzenia nerwów ruchowych oraz czuciowych bez cech demielinizacji |
| Zespół Millera Fishera | MFS | Oftalmoplegia zewnętrzna, ataksja kończyn i chodu oraz arefleksja |
| Wariant gardłowo-szyjno-ramienny ZGB (<i>Pharyngeal-cervical-brachial variant</i>) | PCB | Niedowład nerwów opuszkowych prowadzący do zaburzeń połykania i dyszartrii |

2.1.3 Epidemiologia

2.1.3.1 Epidemiologia ZGB w Polsce

Nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących epidemiologii ZGB w Polsce. Na podstawie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) raportowanych na stronie internetowej NFZ możliwe było jednak

oszacowanie liczby rozliczonych przez płatnika hospitalizacji dla rozpoznania ZGB (kod wg ICD-10: G61.0) w latach 2009–2012. [4]

Grupy JGP dla hospitalizacji w przebiegu ZGB jako procedury kierunkowej to:

- A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni,
- A31 - Choroby nerwów obwodowych,
- P05 - Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne). [5]

W związku z tym, iż hospitalizacja pacjentów w przebiegu ZGB jako procedura kierunkowa rozliczana może być w ramach trzech oddzielnych grup oraz z faktem, iż jeden pacjent może być hospitalizowany kilka razy w roku w ramach tego samego rozpoznania, nie można na tej podstawie wnioskować o faktycznej liczbie pacjentów z ZGB w Polsce.

W tabeli poniżej (Tabela 2) przedstawiono liczbę rozliczonych hospitalizacji oraz procentowy udział rozpoznań ZGB w grupach A30, A31 i P05 w latach 2009–2012. [4]

*Tabela 2.
Liczba hospitalizacji oraz odsetek hospitalizacji dla rozpoznania ZGB [4]*

| Rok | A30 | | A31 | | P05 | |
|------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | Liczba hospitalizacji | w tym ZGB | Liczba hospitalizacji | w tym ZGB | Liczba hospitalizacji | w tym ZGB |
| 2009 | 1709 | 10,42% | 16 612 | 1,58% | 3476 | 1,06% |
| 2010 | 2217 | 9,02% | 15 350 | 1,85% | 3611 | < 1% |
| 2011 | 2578 | 10,67% | 15 138 | 1,73% | 3372 | < 1% |
| 2012 | 2382 | 10,24% | 14 963 | 1,84% | 4596 | < 1% |

2.1.3.2 Epidemiologia ZGB na świecie

Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące epidemiologii ZGB.

W opracowaniu McGrogan 2009 uwzględniono dane epidemiologiczne z 63 badań pierwotnych, prowadzonych głównie w Europie i Ameryce Północnej. Autorzy oszacowali roczną zapadalność na ZGB w skali światowej na 1,1 do 1,8 na 100 tys. osób w populacji ogólnej oraz na około 0,6 na 100 tys. w populacji dzieci do 16 r.ż. Autorzy zaobserwowali także, iż po 50. r.ż. roczna zapadalność wzrasta

wraz z wiekiem i wynosi 1,7–3,3 na 100 tys. osób. W pracy zwrócono także uwagę, iż istnieje geograficzne zróżnicowanie zapadalności na poszczególne podtypy ZGB. [6]

W pracy Sejvar 2011 podjęto się przeprowadzenia metaanalizy wyników z 13 pierwotnych badań epidemiologicznych przeprowadzonych na terenie Europy oraz Ameryki Północnej. Łącznie przeanalizowano dane dla 1643 pacjentów (152,7 miliona osobo-lat). Wyniki wskazują, że zapadalność na ZGB wzrasta stopniowo wraz z wiekiem od 0,62 na 100 tys. osób w populacji dzieci do 9 r.ż. do 2,66 na 100 tys. osób w populacji >80 r.ż. Zaobserwowano także, iż ryzyko wystąpienia ZGB u mężczyzn jest wyższe niż u kobiet (RR = 1,78 [1,36; 2,33]). [7]

2.1.4 Etiologia i patogeneza

Do czynników mogących wyzwoić proces autoimmunologiczny skierowany głównie przeciw osłonce mielinowej nerwów obwodowych zalicza się zakażenia bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) oraz zakażenie wirusowe (EBV, CMV). Opisane zostały także przypadki wystąpienia ZGB w wyniku szczepienia oraz po zabiegach chirurgicznych. ZGB może się ujawnić także w przebiegu takich chorób jak borelioza, toczeń, sarkoidoza czy choroby nowotworowe. [1, 3, 8] W wielu przypadkach (około 33% pacjentów) nie udaje się jednak jednoznacznie określić czynnika przyczynowego. [8]

Patomechanizm choroby nie został do tej pory całkowicie poznany. Obecnie przeważa pogląd, że zapoczątkowana przez czynnik patogenny reakcja immunologiczna doprowadza do odpowiedzi typu:

- późnej nadwrażliwości komórkowej – limfocyty T aktywowane w przebiegu przebytej infekcji łączą się z antygenami na powierzchni komórek Schwanna lub osłonki mielinowej, wywołując migrację makrofagów w kierunku zajętego nerwu i jednocześnie zwiększając ich aktywność fagocytarną, oraz
- humoralnej – zaktywowane w przebiegu infekcji limfocyty B zaczynają produkować przeciwciała, które reagują ze składnikami osłonki mielinowej, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia mieliny. Reakcja między przeciwciałami i antygenami mieliny oraz neuronu prowadzi do nacieczenia nerwu przez makrofagi powodując jego dalsze uszkodzenie. [8, 9]

Zaobserwowano również, iż wiązanie się przeciwciał z antygenami błony komórkowej neuronu w okolicy węzła Ranviera blokuje kanały sodowe, co prowadzi do zaburzeń polaryzacji komórki, i w konsekwencji do osłabienia przewodnictwa nerwowego. [9]

Zakłada się, że przeciwciała skierowane przeciwko składnikom mieliny i błon komórkowych (głównie przeciwko gangliozydom) powstają w mechanizmie molekularnej mimikry, tj. na drodze zjawiska homologii strukturalnej, serologicznej lub biologicznej między antygenami bakterii a antygenami gospodarza. [10] Mimo udowodnienia homologii między lipopolisacharydami bakterii *Campylobacter jejuni* a gangliozydami (GM 1, GD 1a, GD 3) nerwu wiadomo jednak, że tylko u niewielu chorych zakażonych tym patogenem w następstwie rozwija się ZGB, co oznacza, że czynnikiem determinującym wystąpienie tego zespołu jest także podatność gospodarza. [3, 8, 9, 11]

2.1.5 Obraz kliniczny

Około 2/3 chorych przed wystąpieniem pierwszych objawów ZGB przechodzi infekcje górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego. [1, 3]

Pierwszymi objawami może być rozwijający się po kilku lub kilkunastu dniach od zakończonej infekcji ból w okolicy międzyopatkowej i lędźwiowej, na tym etapie u chorych można zaobserwować sztywność karku oraz objaw Kerniga (ograniczenie możliwości wyprostowania w stawie kolanowym kończyny dolnej uprzednio zgiętej w stawie kolanowym i biodrowym). U chorych mogą pojawić się także bolesne parestezje lub drętwienie. Niedowład najczęściej rozpoczyna się w kończynach dolnych, często w częściach dosiebnych i ma charakter wstępujący (poprzez mięśnie tułowia do kończyn górnych i twarzy). Dochodzi do osłabienia odruchów głębokich lub ich całkowitego zaniku. Występują upośledzenia czucia o różnym stopniu nasilenia. U około 50% chorych dochodzi do osłabienia mięśni twarzy, rzadziej do rozwoju niedowładu nerwów gałkoruchowych. Przy zajęciu nerwów międzyżebrowych i nerwów przeponowych pojawia się niewydolność oddechowa wymagająca sztucznej wentylacji (około 10–15% pacjentów). U wielu chorych występują zaburzenia układu wegetatywnego: arytmia, gwałtowne zmiany ciśnienia tętniczego, hipotonia ortostatyczna, zatrzymanie moczu. W ostrej fazie choroby opisywane są także objawy psychopatologiczne: niepokój, splątanie, pobudzenia ruchowe i halucynacje. [1–3, 8, 9, 11]

Typowy przebieg choroby jest jednofazowy (90% przypadków). Progresja deficytu neurologicznego trwa średnio 7–14 dni (maksymalny czas narastania objawów to 4 tyg.), potem następuje okres *plateau* (także średnio 7–14 dni) i okres zdrowienia trwający nawet do 14 miesięcy. [1–3, 8, 9, 11] U 80% pacjentów, czas do całkowitego ustąpienia objawów w niepowikłanym ZGB wynosi 200 dni. [12]

2.1.6 Diagnostyka

Do rozpoznania choroby często wystarczą rutynowe badania lekarskie podmiotowe i przedmiotowe z badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz badanie przewodnictwa nerwowego (EMG). Dodatkowo prowadzone testy mają głównie charakter różnicujący. [1, 8]

Do podstawowych kryteriów rozpoznania, opisanych w 1978 roku i wciąż stosowanych, zalicza się:

- postępujący niedowład więcej niż jednej kończyny,
- zniesienie lub osłabienie odruchów ścięgowych,
- narastanie objawów w okresie od kilku dni do 4 tygodni (w postaci ostrej) lub w okresie od 4 do 6 tygodni (w postaci podostrej),
- nieprawidłowości w EMG (wydłużenie latencji lub brak fali F, zwolnienie szybkości przewodzenia nerwowego, blok przewodzenia),
- rozszczepienie białkowo-komórkowe (zwiększenie stężenia białka występujące przy prawidłowej liczbie komórek) w PMR. [1]

Należy jednak zaznaczyć, iż objawy kliniczne wyprzedzają wystąpienie zmian w EMG nawet o kilkanaście dni. Stąd zaleca się, aby w przypadku podejrzenia ZGB badanie elektrofizjologiczne wykonać jak najszybciej, ale w razie wątpliwości diagnostycznych powtórzyć je po 1–2 tyg. Badanie EMG jest pomocne także w określeniu typu uszkodzenia nerwu i stopnia odnerwienia, co w szerszej perspektywie sugerować może dalsze rokowanie pacjenta. [1, 2, 8] Rozszczepienie białkowo-komórkowe w PMR obserwuje się natomiast w 80–90% przypadków klasycznej postaci ZGB. [2, 8]

W celu uporządkowania oraz usystematyzowania kryteriów diagnostycznych dotyczących ZGB Grupa Robocza *Brighton Collaboration* działająca przy WHO w 2011 roku opracowała nowy zestaw kryteriów diagnostycznych dla ZGB. Kryteria te dodatkowo zostały podzielone na 3 poziomy pewności diagnostycznej (Tabela 3). [13]

Tabela 3.

Kryteria rozpoznania ZGB wg Grupy Roboczej Brighton Collaboration z 2011 r. [13]

| Kryteria rozpoznania | Poziom pewności diagnostycznej | | |
|--|--------------------------------|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Obustronny wiotki niedowład kończyn | + | + | + |
| Oslabione lub zniesione odruchy ścięgniaste w kończynach objętych niedowładem | + | + | + |

| Kryteria rozpoznania | Poziom pewności diagnostycznej | | |
|--|--------------------------------|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza plateau | + | + | + |
| Liczba leukocytów <50/ μ l w PMR | + | + | - |
| Stężenie białka w PMR > prawidłowej wartości | + | ± | - |
| Odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla ZGB | + | ± | - |
| Brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowładu | + | + | + |

+ tak; - nie; ± tak lub nie

Niezależnie od zastosowanych kryteriów diagnostycznych wskazane jest, aby ZGB zróżnicować z innymi chorobami i zaburzeniami, które powodują osłabienie mięśni o ostrym początku (Tabela 4). [1, 13]

Tabela 4.
Rozpoznanie różnicowe dla ZGB [1, 13]

| Lokalizacja zmian | Rozpoznanie różnicowe |
|------------------------------------|--|
| Wewnątrzczaszkowe | <ul style="list-style-type: none"> • Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • Zapalenie pnia mózgu |
| Rdzeń kręgowy | <ul style="list-style-type: none"> • Zawał rdzenia kręgowego • Zapalenie rdzenia kręgowego • Kompresja rdzenia kręgowego |
| Rogi przednie rdzenia | <ul style="list-style-type: none"> • Polio i inne wirusy prowadzące do rozwoju zapalenia rogów przednich rdzenia kręgowego, w tym wirus Zachodniego Nilu |
| Korzenie nerwów rdzeniowych | <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna • Zespół ogona końskiego |
| Nerwy obwodowe | <ul style="list-style-type: none"> • Porażenia okresowe rodzinne hipokaliemiczne, hiperkaliemiczne, normokaliemiczne wrażliwe na potas lub wtórne do hipo/hiperkaliemii • Porażenie kleszczowe • Zatrucie metalami ciężkimi • Neuropatia polekowa • Porfiria • Błonica • Zapalenie naczyń |

| Lokalizacja zmian | Rozpoznanie różnicowe |
|------------------------------|--|
| Połączenia nerwowo-mięśniowe | <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia • Botulizm • Zatrucie związkami fosforoorganicznymi |
| Mięśnie | <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie wielomięśniowe • Zapalenie skórno-mięśniowe • Hypo/hiperkaliemia |

2.1.7 Leczenie

Zakres oraz rodzaj zastosowanego leczenia w ZGB zależy od stopnia nasilenia objawów klinicznych oraz od fazy choroby. Ze względu na brak możliwości przewidzenia postępu nasilenia choroby, wszyscy pacjenci z podejrzeniem ZGB kierowani powinni być do szpitala, z możliwością przyjęcia na oddział intensywnej terapii. [2, 8, 9] Pacjentem powinien opiekować się multidyscyplinarny zespół specjalistów i pielęgniarek. [3, 11, 14]

Terapia objawowa i wspomagająca

W okresie narastania objawów, ze względu na częste powikłania w postaci niewydolności oddechowej lub zaburzeń układu wegetatywnego, konieczne jest monitorowanie czynności serca, ciśnienia tętniczego, czynności oddechowej oraz zaburzeń połykania, a w razie konieczności natychmiastowe włączenie leczenia objawowego. U części pacjentów, ze względu na osłabienie mięśni oddechowych, konieczne może być prowadzenie wentylacji mechanicznej. [2, 9, 11, 14]

Istotnym elementem terapii objawowej ZGB jest także leczenie bólu, który u pacjentów może mieć pochodzenie stawowo-mięśniowe lub neuropatyczne. W leczeniu stosuje się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, karbamazepinę, gabapentynę oraz leki przeciwdepresyjne. Unika się podawania opioidów. [2, 11, 14]

U pacjentów unieruchomionych lub o dużym stopniu niesprawności stosuje się antykoagulanty, wdrożona zostaje także profilaktyka odleżynowa. U pacjentów z niedowładem, nawet w fazie ostrej, prowadzi się proste zabiegi fizjoterapeutyczne lub masaże. Celem tak szeroko zakrojonych działań rehabilitacyjnych i pielęgnacyjnych jest profilaktyka rozwijającego się często w wyniku przebycia ZGB, zespołu zmęczenia. [2, 9, 11, 14]

Leczenie przyczynowe

Skutecznymi i uznanymi metodami leczenia przyczynowego w ZGB jest immunomodulacja poprzez zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) lub plazmaferezę (PE), przy czym obie metody uważane są za równoważne. [1, 2, 8, 9, 11, 14] Podstawowe wskazania do rozpoczęcia terapii immunomodulacyjnej to ciężka postać choroby, brak możliwości samodzielnego poruszania się oraz zagrożenie niewydolnością oddechową. [2]

Plazmafereza, jest zabiegiem inwazyjnym, podczas którego osocze krwi zostaje oczyszczone z krążących w organizmie kompleksów immunologicznych. Warunkiem skuteczności PE jest wymiana odpowiedniej objętości osocza (40–50 ml/kg mc.). Zabiegi wykonuje się średnio co drugi dzień, tak aby zapewnić 5-krotną wymianę jednej objętości osocza na przestrzeni 1–2tyg. U pacjentów chodzących samodzielnie (postać umiarkowana ZGB), leczenie należy wprowadzić w ciągu 2 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów. W przypadku pacjentów z ciężkim przebiegiem ZGB PE można rozpocząć do 30 dni od wystąpienia choroby, przy czym najlepsze efekty uzyskuje się stosując ją w początkowym okresie choroby. Zabieg PE wiąże się z koniecznością ścisłej kontroli morfologii (przed i po zabiegu) oraz stężenia IgG (po zabiegu). [1, 2]

Ze względu na łatwiejszy sposób podania obecnie w wielu ośrodkach leczeniem z wyboru jest dożylne podanie IgG. [8, 11] Terapia IVIg zalecana jest w umiarkowanej i ciężkiej postaci ZGB w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2g/kg). Terapię należy rozpocząć przed upływem 14 dni od wystąpienia pierwszych objawów. [1, 8, 15] W przypadku ponownego zaostrzenia choroby po zastosowaniu pierwszego pełnego cyklu podania IVIg, który zaowocował stabilizacją lub poprawą stanu pacjenta (około 10% przypadków), korzystne jest powtórzenie schematu. [14]

W leczeniu ZGB nie stosuje się GKS, ze względu na ich nieudowodnioną skuteczność. [1, 2]

2.1.8 Monitorowanie stanu pacjenta

Do oceny odpowiedzi na leczenie oraz aktualnego stanu neurologicznego pacjenta najczęściej stosuje się skalę Hughesa, w postaci oryginalnej lub zmodyfikowanej. Skale te pozwalają na określenie deficytu neurologicznego oraz stopnia niesprawności pacjenta. [3, 13]

Skala Hughesa, w wersji klasycznej, została opracowana w 1978 roku. Uwzględnia ona ocenę trzech domen: wykonywanie czynności manualnych, poruszanie się oraz konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej. Wynik mieści się w granicach od 0 (brak objawów ZGB) do 6 (zgon). [16] Wersja zmodyfikowana, w której dużo większy nacisk położono na zdolność poruszania się,

wprowadzona została w 1997 roku. [17] Szczegółowy opis obu skal przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.

Skala Hughesa dotycząca oceny niesprawności ZGB w wersji klasycznej oraz zmodyfikowanej [16, 17]

| Stopień niesprawności | Opis | |
|-----------------------|---|---|
| | Skala Hughesa klasyczna | Zmodyfikowana skala Hughesa |
| 0 | Pacjent zdrowy, brak objawów ZGB | |
| 1 | Objawy o niewielkim nasileniu - pacjent zdolny do wykonywania czynności manualnych | Objawy o niewielkim nasileniu – pacjent zdolny do biegu |
| 2 | Pacjent zdolny do chodzenia bez pomocy, ale niezdolny do wykonywania czynności manualnych | Pacjent zdolny do samodzielnego przejścia 5 m w otwartej przestrzeni |
| 3 | Pacjent zdolny do chodzenia z pomocą osób trzecich lub z użyciem laski, kul lub innych urządzeń | Pacjent zdolny do przejścia 5 m w otwartej przestrzeni w asyście jednej osoby lub z użyciem chodzika, laski lub kul |
| 4 | Pacjent przykuty do łóżka lub wózka | Pacjent przykuty do łóżka lub wózka, niezdolny do przejścia 5 m z pomocą |
| 5 | Pacjent wymagający mechanicznej wentylacji | Pacjent wymagający mechanicznej wentylacji przynajmniej przez część dnia lub nocy |
| 6 | Zgon | |

2.1.9 Powikłania i rokowanie

U większości pacjentów z ZGB proces ustępowania objawów oraz zdrowienia rozpoczyna się po 28 dniach od wystąpienia pierwszych objawów choroby, przy czym średni czas trwania rekonwalescencji u 80% pacjentów z niepowikłanym ZGB wynosi około 7 miesięcy. U 65% pacjentów po przebytych ZGB obserwuje się łagodne objawy deficytu neurologicznego, natomiast u 10–15% deficyt ten ma charakter umiarkowany (trwała i znaczna niepełnosprawność ruchowa). U ponad 60% pacjentów obserwuje się zwiększoną męczliwość. Śmiertelność w ZGB wynosi około 5%. [12] Do pozostałych powikłań ZGB zalicza się także zaburzenia czucia oraz zaburzenia równowagi. U niektórych pacjentów obserwuje się także zaburzenia rytmu serca, a niekiedy konieczne jest kontynuowanie mechanicznej wentylacji. [18]

Do poznanych czynników złej prognozy w odniesieniu do powrotu do pełnej sprawności należy zaliczyć:

- wiek chorego powyżej 50 lat,
- biegunkę poprzedzającą wystąpienie pierwszych objawów,
- infekcję *Campylobacter jejuni* lub CMV,
- duże zmiany aksonalne w nerwie,
- bardzo szybki rozwój choroby,
- niezdolność do poruszania się 14-stego dnia od wystąpienia pierwszych objawów. [11]

2.2 PRZEWLEKŁA ZAPALNA POLIRADIKULONEUROPATIA DEMIELINIZACYJNA (PZPD)

2.2.1 Definicja

Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna (PZPD) to przewlekłe postępująca lub przebiegająca w rzutach nabyta choroba o charakterze autoimmunologicznym, której cechą kardynalną jest demielinizacja pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych, prowadząca do wiotkiego niedowładu kończyn z towarzyszącymi zaburzeniami czucia. [1, 19]

2.2.2 Klasyfikacja

Uwzględniając rozkład niedowładu i zaburzenia czucia oraz towarzyszące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyróżnia się kilka form PZPD. Cechy kliniczne poszczególnych podtypów przedstawiono w Tabeli 6. [19–21]

*Tabela 6.
Kliniczne warianty PZPD[19–21]*

| Forma ZGB | Cechy szczególne w przebiegu choroby |
|--|---|
| Postać ruchowa | Symetryczne, wybiórcze uszkodzenie włókien ruchowych nerwów obwodowych. |
| Postać czuciowa | Wiodącym objawem są parestezje w obrębie kończyn, z możliwym upośledzeniem czucia głębokiego. |
| Postać czuciowo-ataktyczna | Ataksja czuciowa |
| Wielogniskowa neuropatia czuciowo-ruchowa | Zajęcie wielu nerwów obwodowych z obecnością bloku przewodzenia oraz pogorszeniem przewodzenia we włóknach czuciowych |
| Postać dystalna | Obecność niedowładu tylko w dystalnych częściach kończyn |

2.2.3 Epidemiologia

2.2.3.1 Epidemiologia PZPD w Polsce

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących epidemiologii PZPD w Polsce. Na podstawie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) raportowanych na stronie internetowej NFZ możliwe było jednak oszacowanie liczby rozliczonych przez płatnika hospitalizacji dla rozpoznania PZPD (kod wg ICD-10: G61.8) w latach 2009–2012. [4]

Grupy JGP dla hospitalizacji w przebiegu PZPD jako procedury kierunkowej to:

- A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni
- A31 - Choroby nerwów obwodowych. [22]

W związku z tym, iż hospitalizacja pacjentów z PZPD, jako procedura kierunkowa rozliczana może być w ramach dwóch oddzielnych grup oraz z faktem, iż jeden pacjent może być hospitalizowany kilka razy w roku w ramach tego samego rozpoznania, nie można na tej podstawie wnioskować o faktycznej liczbie pacjentów z PZPD w Polsce.

W tabeli poniżej (Tabela 7) przedstawiono liczbę rozliczonych hospitalizacji oraz procentowy udział rozpoznań PZPD w grupach A30 i A31 w latach 2009–2012. [4]

*Tabela 7.
Liczba hospitalizacji oraz odsetek hospitalizacji dla rozpoznania PZPD [4]*

| Rok | A30 | | A31 | |
|-------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|
| | Liczba hospitalizacji | w tym PZPD | Liczba hospitalizacji | w tym PZPD |
| 2009 | 1709 | 1,40% | 16 612 | < 1% |
| 2010 | 2217 | 1,35% | 15 350 | < 1% |
| 2011 | 2578 | 1,16% | 15 138 | < 1% |
| 2012 | 2382 | 1,18% | 14 963 | < 1% |

2.2.3.2 Epidemiologia PZPD na świecie

PZPD należy do chorób rzadkich. Ze względu na często niejednoznaczny obraz kliniczny choroby dane prezentowane w badaniach epidemiologicznych są rozbieżne.

Dane szacunkowe wskazują na rozprzestrzenienie PZPD na poziomie od 0,7 do 8,9 na 100 tys. osób w populacji ogólnej (dane z Wielkiej Brytanii, Australii, Włoch, Norwegii i Japonii). [20, 21, 23–25] Rozbieżność danych można tłumaczyć zastosowaniem w badaniach odmiennych kryteriów diagnostycznych. Skalę problemu doskonale opisuje badanie przeprowadzone w jednym z hrabstw Wielkiej Brytanii, gdzie rozpowszechnienie PZPD na dzień 1 maja 2008 r. oraz zapadalność na tę chorobę, wg europejskich kryteriów diagnostycznych (opracowanych w 2006 r. przez Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (EFNS) wspólnie z Towarzystwem Chorób Nerwów Obwodowych (PNS)) oszacowano na 4,77 na 100 tys. mieszkańców, przy rocznej zapadalności równej 0,7 na 100 tys. Przy zastosowaniu amerykańskich kryteriów diagnostycznych (opracowanych w 1991 r. przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN)) rozpowszechnienie wynosiło natomiast 1,97 na 100 tys. przy rocznym współczynniku zapadalności równym 0,35 na 100 tys. [24–26]

PZPD nieco częściej diagnozowana jest u mężczyzn, szczególnie między 40 a 70 r.ż. [20]

2.2.4 Etiologia i patogenez

Etiologia PZPD nie jest do końca znana, ale najprawdopodobniej ma podłoże autoimmunologiczne, gdyż u pacjentów poddanych immunoterapii uzyskuje się dobrą odpowiedź. [20, 21] Do tej pory nie zidentyfikowano jednak antygenu ani przeciwciał, które mogłyby odgrywać kluczową rolę w procesie zapalnym. [20, 23]

Podstawową przyczyną toczącego się procesu demielinizacyjnego jest aktywacja makrofagów i ich naciekanie na nerwy, szczególnie w okolicach węzłów Ranviera. U pacjentów z PZPD obserwuje się wzmożoną aktywność prozapalną o charakterze odpowiedzi komórkowej: deregulacji ulega funkcjonowanie limfocytów T, wzmożonej ekspresji ulegają geny mediatorów stanu zapalnego. W przebiegu PZPD obserwuje się także elementy odpowiedzi humoralnej, w tym deponowanie immunoglobulin aktywujących układ dopełniacza w osłonkach mielinowych. [20, 23]

PZPD może także wystąpić u kobiet w ciąży (szczególne nasilenie objawów obserwuje się w trzecim trymestrze ciąży) oraz u chorych z cukrzycą (ryzyko w tym przypadku wzrasta 10-krotnie). [21]

2.2.5 Obraz kliniczny

Wystąpienie choroby może poprzedzać infekcja lub szczepienie.

PZPD klinicznie w postaci klasycznej objawia się postępującym, symetrycznym niedowładem kończyn, który objąć może zarówno części dystalne, jak i proksymalne. Często dodatkowym objawem są

parestezje i zniesienie odruchów głębokich. Osłabieniu kończyn towarzyszy także osłabienie czucia (subiektywne i obiektywne). W przebiegu choroby rzadko dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych. U nielicznych pacjentów (około 5% przypadków) mogą pojawić się także objawy ze strony układu wegetatywnego m.in. zaburzenia pocenia, suchość błon śluzowych. U około 20% pacjentów obserwuje się nieprawidłowości w rezonansie magnetycznym (MRI). [1, 20, 21]

W przeciwieństwie do ZGB objawy rozwijają się do pełnego obrazu klinicznego w ciągu 2 miesięcy. Choroba może przebiegać jednofazowo, jednak równie często ma charakter stale postępujący lub obserwuje się jej okresowe cofanie i nawracanie (około 30% pacjentów dorosłych i 80% pacjentów pediatrycznych). [20, 21, 23]

2.2.6 Diagnostyka

PZPD należy podejrzewać w każdym przypadku postępującej symetrycznej bądź asymetrycznej poliradikuloneuropatii, której objawy (zaburzenia czucia, niedowład dystalnych części kończyn, zniesienie odruchów ścięgniastych lub osłabienie czucia wibracji) nawracają lub nasilają się w ciągu 2 miesięcy. Chorych z takim podejrzeniem należy bezwzględnie skierować na badanie EMG. [27]

Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (EFNS) wspólnie z Towarzystwem Chorób Nerwów Obwodowych (PNS) opracowała w roku 2010 kryteria rozpoznania PZPD, które opierają się na wynikach badania EMG. Badaniem tym, wg wytycznych EFNS/PNS należy objąć co najmniej 4 nerwy obwodowe tj. nerw podśrodkowy, łokciowy, strzałkowy, łydkowy po tej samej stronie ciała pacjenta. Opracowane kryteria elektrodiagnostyczne pozwalają na rozpoznanie PZPD w stopniu pewnym, prawdopodobnym i możliwym (Tabela 8). Jeżeli kryteria nie zostaną spełnione badanie EMG należy powtórzyć na tym samym zestawie nerwów, ale po stronie przeciwnej ciała. [27]

Tabela 8.
Elektrodiagnostyczne kryteria rozpoznania PZPD [27]

| Poziom pewności diagnostycznej | Kryteria elektrodiagnostyczne |
|--------------------------------|---|
| Pewna PZPD | <p>Spełnienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wydłużenie dystalnej latencji ruchowej o $\geq 50\%$ ULN w dwóch nerwach (z wyłączeniem zmian w nerwie podśrodkowym na poziomie nadgarstka w przebiegu zespołu cieśni nadgarstka) • Redukcja szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych o $\geq 30\%$ LLN w dwóch nerwach • Wydłużenie latencji fali F o $\geq 30\%$ ULN w dwóch nerwach (gdy amplituda dystalnego złożonego potencjału ruchowego jest mniejsza niż 80% LLN, wydłużenie latencji fali F powinno wynosić $\geq 50\%$ ULN) • Brak fali F w dwóch nerwach, jeśli amplituda dystalnego złożonego potencjału ruchowego jest $\geq 20\%$ LLN + przynajmniej jedna dodatkowa cecha demielinizacyjna w przynajmniej jednym nerwie • Częściowy blok przewodzenia w dwóch nerwach lub w jednym nerwie + przynajmniej jedna dodatkowa cecha demielinizacyjna w przynajmniej jednym innym nerwie • Nieprawidłowa dyspersja czasowa przynajmniej w dwóch nerwach • Wydłużenie czasu trwania dystalnego złożonego czynnościowego potencjału ruchowego przynajmniej w jednym nerwie + przynajmniej jedna dodatkowa cecha demielinizacyjna w przynajmniej jednym innym nerwie |
| Prawdopodobna PZPD | <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja amplitudy proksymalnego złożonego czynnościowego potencjału ruchowego względem dystalnego o $\geq 30\%$, przy amplitudzie dystalnego potencjału ruchowego $\geq 20\%$ LLN w dwóch nerwach + przynajmniej jedna dodatkowa cecha demielinizacyjna w przynajmniej jednym innym nerwie |
| Możliwa PZPD | <ul style="list-style-type: none"> • Zmiany takie jak w przypadku pewnej PZPD, ale stwierdzone tylko w jednym nerwie |

W czasie diagnostyki PZPD należy także wykluczyć szereg innych neuropatii o podobnym obrazie klinicznym (Tabela 9). [20, 27]

Tabela 9.
Rozpoznania różnicowe dla PZPD [20, 27]

| Rozpoznanie różnicowe | Podstawowe różnice w wynikach badań diagnostycznych |
|---|---|
| Wielogniskowa neuropatia ruchowa | Brak zaburzeń czuciowych oraz obecność pewnego bloku przewodzenia w badaniu EMG |
| Neuropatia w przebiegu paraproteinemii | Obecność przeciwciał anty-MAG |
| Polineuropatia w przebiegu zespołu POEMS | Obecność białka M |

| Rozpoznanie różnicowe | Podstawowe różnice w wynikach badań diagnostycznych |
|----------------------------|---|
| Infekcje systemowe | Cytoza (liczba komórek) w PMR |
| Neuropatia dziedziczna | Pozytywny wywiad rodzinny |
| Inne choroby w tym zakaźne | Wyniki testów laboratoryjnych |

W przypadku niejasności klinicznych, w procesie rozpoznania różnicowego, u chorych z podejrzeniem PZPD należy wykonać następujące badania:

- badanie PMR (u 90% pacjentów z PZPD obserwuje się podwyższenie poziomu białka, przy prawidłowej wartości cytozy);
- biopsja nerwu łydkowego (w PZPD obserwuje się demielinizację i remielinizację włókien, struktury cebulopodobne, w okresie zaostrzenia nacieki zapalne, zwyrodnienia aksonalne);
- MRI (w PZPD widoczne wzmocnienie kontrastowe korzenie powstałe w konsekwencji przełamania bariery krew-nerw oraz obrzęk korzeni nerwowych);
- testy laboratoryjne:
 - pełna morfologia,
 - krzywa glikemii z obciążeniem glukozą,
 - badania parametrów nerkowych i wątrobowych,
 - badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, boreliozy, zakażenia wirusem HIV,
 - oznaczenie białka C-reaktywnego,
 - oznaczenie przeciwciał ANA,
 - profil tarczycowy,
 - oznaczenie białek monoklonalnych w surowicy i moczu. [20, 21, 24]

2.2.7 Leczenie

Leczenie w PZPD ma na celu:

- zmieszenie objawów neurologicznych,
- poprawę sprawności chorego poprzez poprawę siły mięśniowej,
- utrzymanie długotrwałej remisji,
- zapobieganie nawrotom. [20, 21, 28]

Pacjentów z bardzo łagodnie wyrażonymi objawami PZPD, które nie zakłócają codziennego funkcjonowania, można poddać obserwacji bez włączania leczenia. U pacjentów z co najmniej umiarkowaną postacią PZPD stosuje się glikokortykosteroidy (GKS) lub wlewy immunoglobulin. Podobną skutecznością cechuje się także PE, jednak ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa, co związane jest z koniecznością dostępu do żyły centralnej, jest ona obecnie rzadziej stosowana. [27]

IVIg jest leczeniem z wyboru, kiedy potrzebna jest szybka odpowiedź lub znacznie upośledzone jest poruszanie się pacjenta. Zwykle całkowita dawka początkowa wynosi 2 g/kg, która podawana jest pacjentowi w ciągu kolejnych 2–5 dni. Konieczne jest ścisłe kontrolowanie pacjenta i odpowiedzi na leczenie. U 15–30% pacjentów pojedyncze podanie IVIg jest wystarczające i choroba ustępuje. U pozostałych pacjentów, zalecana jest terapia podtrzymująca w dawce 0,4–1,2 g/kg co 2–6 tyg. Dawka uzależniona jest przede wszystkim od odpowiedzi chorego oraz przewidywanej poprawy. Po osiągnięciu przez pacjenta utrzymującego się stanu stabilizacji dawkowanie lub częstość podawania IVIg są stopniowo zmniejszane, aż do całkowitego wycofania leczenia. [27]

U pacjentów z PZPD można zastosować także GKS (przeważnie w postaci doustnej). Leczenie rozpoczyna się od dawki 1mg/kg/dobę, zaś po uzyskaniu poprawy kontynuuje się przyjmowanie leków w dawce podtrzymującej. GKS stosuje się przez długi okres czasu (od kilkunastu tygodni do kilku lat, co zależy od odpowiedzi pacjenta), gdyż zasadą leczenia steroidami jest ich długotrwałe przyjmowanie. [21, 27] Maksymalny stopień poprawy obserwuje się po około 3–6 mies. terapii. [28]

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie stosuje się leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące za pomocą: azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny, etanerceptu, interferonu α , interferonu β -1a, mykofenolanu mofetilu lub rituksymabu. [27]

Istotnym elementem terapii PZPD jest także leczenie bólu neuropatycznego. W leczeniu, z różnym powodzeniem, stosuje się: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pregabalinę i gabapentynę. [27]

2.2.8 Monitorowanie stanu pacjenta

Do oceny odpowiedzi na leczenie oraz aktualnego stanu neurologicznego pacjenta najczęściej stosuje się skale: INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale*) lub zmodyfikowaną skalę Rankin (*mRS, modified Rankin Scale*).

Skala INCAT została opracowana w 2001 roku. Ocena stopnia niesprawności oparta jest na serii pytań zadawanych pacjentowi przez lekarza. Wynik dotyczący stopnia sprawności kończyn górnych mieści

się w granicy od 0 do 5, w zależności od tego jak pacjent ocenia 4 następujące czynności: zapinanie wszystkich guzików oraz zamków, mycie lub czesanie włosów, przekręcanie klucza w zamku, korzystanie z drobnych monet. Wynik dotyczący stopnia sprawności kończyn dolnych również mieści się w granicy od 0 do 5, przy czym oceniana jest zdolność do poruszania się i ewentualna konieczność korzystania z dodatkowych pomocy. Ostateczny wynik w skali INCAT otrzymuje się po zsumowaniu obu wyników. [29] Szczegółowy opis skali przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Skala oceny niesprawności INCAT [29]

| Niesprawność w skali INCAT | Opis |
|---|---|
| Ocena sprawności kończyny górnej | |
| 0 | Brak problemów w opinii pacjenta |
| 1 | Symptomy choroby, w jednej lub obu rękach, nie wpływają na żadną z wymienionych czynności: zapinanie wszystkich guzików oraz zamków, mycie lub czesanie włosów, przekręcanie klucza w zamku, korzystanie z drobnych monet |
| 2 | Symptomy choroby, w jednej lub obu rękach, wpływają na wykonywanie co najmniej jednej z w/w wymienionych czynności, jednak nie uniemożliwiają ich |
| 3 | Symptomy choroby, w jednej lub obu rękach, uniemożliwiają wykonywanie jednej lub dwóch z w/w wymienionych czynności |
| 4 | Symptomy choroby, w jednej lub obu rękach, uniemożliwiają wykonywanie trzech lub wszystkich z w/w wymienionych czynności, ale wciąż możliwe są inne ruchy zamierzone |
| 5 | Nie jest możliwe wykonanie żadnego zamierzonego ruchu |
| Ocena sprawności kończyny dolnej | |
| 0 | Brak problemów w opinii pacjenta |
| 1 | Poruszanie utrudnione, jednak pacjent zdolny jest do samodzielnego poruszania się na zewnątrz |
| 2 | Pacjent podczas poruszania się na zewnątrz korzysta z jednostronnego podparcia (laska, pojedyncza kula) |
| 3 | Pacjent podczas poruszania się na zewnątrz korzysta z obustronnego podparcia (laski, kule, chodzik) |
| 4 | Pacjent podczas poruszania się na zewnątrz korzysta z wózka inwalidzkiego, zdolny jest jednak wstać i przejść kilka kroków z dodatkową pomocą |
| 5 | Pacjent ograniczony do wózka |

Zmodyfikowana skala Rankin ocenia globalnie niesprawność oraz niezależność pacjenta w chorobach neurologicznych, w tym może być użyta u pacjentów z PZPD. Jest to 7-punktowa skala, wg której pacjenci z punktacją 0 do 2 są definiowani jako niezależni. Skala mRS odnosi się głównie do wcześniejszej aktywności pacjenta. [30] Szczegółowy opis skali przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.

Skala oceny niesprawności u chorych z chorobami neurologicznymi mRS [30]

| Niesprawność w skali mRS | Opis |
|--------------------------|--|
| 0 | Pacjent sprawny, bez objawów |
| 1 | Objawy nie wymagają zmiany stylu życia, pacjent w pełni samodzielny |
| 2 | Niesprawność niewielkiego stopnia, nie jest w stanie wykonywać wszystkich zadań jakie wykonywał w przeszłości, ale w pełni samodzielny w zakresie codziennych obowiązków |
| 3 | Umiarkowana niesprawność, pacjent chodzi bez pomocy, wymaga niewielkiej pomocy w czynnościach dnia codziennego |
| 4 | Wyraźna niesprawność, wymaga wiele pomocy w czynnościach dnia codziennego, chodzi z pomocą |
| 5 | Całkowita niesprawność, wymaga stałej opieki dzień i noc |
| 6 | Zgon |

2.2.9 Powikłania i rokowanie

Rokowanie u pacjentów jest na ogół dobre, przy czym prognozy są lepsze w przypadku osób młodszych. [23]

U około 40% pacjentów nie obserwuje się powikłań, zaś u 50% pojawiają się drobne niesprawności. Około 20% pacjentów nie odpowiada na leczenie. [23]

3 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1 POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

3.1.1 Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania w ZGB

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu ZGB przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych, organizacji pacjenckich oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym, w tym jedno opublikowane przez grupę polskich ekspertów w dziedzinie neurologii.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji przedstawia Tabela 12.

Tabela 12.

Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w ZGB

| Nazwa towarzystwa/organizacji | Akronim | Rok publikacji | Typ publikacji | Analizowany obszar | Ref. |
|---|---------|----------------|---|---|---------|
| Grupa polskich ekspertów w dziedzinie neurologii | GPE | 2011 | Konsensus grupy eksperckiej oraz próba adaptacji wytycznych międzynarodowych do warunków polskich | Stosowanie IVIg w chorobach neurologicznych | [31] |
| American Society for Apheresis | ASFA | 2013 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie PE w chorobach neurologicznych | [32] |
| American Academy of Neurology | AAN | 2003/2012/2013 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie IVIg oraz PE w chorobach neurologicznych | [33–35] |
| European Federation of Neurological Societies | EFNS | 2008 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie IVIg w chorobach neurologicznych | [36] |
| Association of British Neurologist | ABN | 2005 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie IVIg w chorobach neurologicznych | [37] |

Treść zaleceń

Autorzy wszystkich odnalezionych wytycznych wskazują, iż uznanym sposobem swoistego leczenia ZGB u pacjentów unieruchomionych jest leczenie immunomodulujące, polegające na wymianie osocza (PE) lub dożylnym podaniu immunoglobulin (IVIg). Autorzy jednocześnie postulują, iż skuteczność obu metod jest porównywalna (GPE, AAN, EFNS, ABN), przy czym podanie IVIg wywołuje mniej reakcji niepożądanych w porównaniu z PE (GPE, EFNS), jest łatwiejszy w podaniu (GPE, ABN) oraz szerzej dostępny w szpitalach (GPE).

Stosowanie IVIg należy rozpocząć w ciągu 2 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów, w przypadku pacjentów niezdolnych do samodzielnego poruszania się (GPE, AAN, ABN). Podanie IVIg należy także rozpatrzyć u pacjentów zgłaszających się do 4 tyg. od pojawienia się objawów neurologicznych (AAN, ABN) oraz u pacjentów, u których obserwuje się wciąż narastające objawy mimo aktualnie umiarkowanej postaci ZGB (ABN). Zgodnie z wytycznymi EFNS pozostaje dyskusyjne, czy pacjenci chodzący, o łagodniejszym przebiegu choroby, odnoszą korzyść z podania IVIg. W opinii ABN i EFNS zarówno, pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych, można poddać terapii wlewami Ig jednakże wg AAN brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność IVIg u dzieci. Dawka całkowita IVIg wynosić powinna 2 g/kg masy ciała, przy zachowaniu schematu podawania: 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (GPE, EFNS, ABN). U pacjentów, u których doszło w krótkim czasie do nawrotu choroby oraz u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie należy powtórzyć podanie IVIg (EFNS, ABN). W przypadkach stale pogarszającego się stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie PE (GPE).

Stosowanie PE należy rozpocząć w ciągu 2 tygodni w przypadku pacjentów poruszających się lub w ciągu 4 pierwszych tygodni od wystąpienia objawów choroby, w przypadku pacjentów unieruchomionych (AAN). Zgodnie z zaleceniami ASFA u pacjentów z ZGB zalecane jest wykonanie plazmaferezy, 5 do 6 razy przez 10–14 dni. Zwykle wymianie podlega łącznie 200–250 ml osocza na kg masy ciała, które należy uzupełnić 4–5-procentowym roztworem albuminy ludzkiej. U pacjentów, u których doszło w krótkim czasie do nawrotu choroby można powtórzyć zastosowanie PE (ASFA). W przypadku współwystępujących zaburzeń hemodynamicznych, zastosowanie PE nie jest rekomendowane (GPE).

Wytyczne nie zalecają stosowania terapii łączonej IVIg z PE (GPE, AAN, EFNS), chyba że uzasadnia to szczególna sytuacja kliniczna (ASFA). AAN nie rekomenduje ponadto stosowania immunoabsorbpcji

oraz glikokortykosteroidów w leczeniu ZGB. Podobnie nie jest zalecana terapia złożona z sekwencyjnego prowadzenia immunoabsorbpcji lub podawania steroidów wraz z IVIg, przy czym w niektórych przypadkach podawanie wysokiej dożylniej dawki metyloprednizolonu wraz z IVIg może powodować niewielkie, krótkotrwałe korzyści zdrowotne (EFNS).

Zestawienie najważniejszych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

Najistotniejsze z punktu widzenia przedmiotowej analizy zalecenia sformułowane w wytycznych praktyki klinicznej zebrano poniżej:

1. U pacjentów z co najmniej umiarkowaną postacią ZGB zaleca się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni,
2. Uznana alternatywą dla IVIg jest zastosowanie PE, jednakże może być to związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych,
3. Zaleca się ponowne leczenie IVIg w przypadku pojawienia się nawrotów choroby lub u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie,
4. W przypadku pogarszającego się stanu klinicznego mimo kolejnych kursów IVIg należy rozważyć przeprowadzenie PE,
5. Nie zaleca się prowadzenia terapii łączonej (m.in. IVIg i PE, IVIg i GKS, IVIg i immunoabsorbpcja).

3.1.2 Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania w PZPD

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu PZPD przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych, organizacji pacjenckich oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym, w tym jedno opublikowane przez grupę polskich ekspertów w dziedzinie neurologii.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji przedstawia Tabela 13.

Tabela 13.
Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PZPD

| Nazwa towarzystwa/organizacji | Akronim | Rok publikacji | Typ publikacji | Analizowany obszar | Ref. |
|--|----------|----------------|---|---|----------|
| Grupa polskich ekspertów w dziedzinie neurologii | GPE | 2011 | Konsensus grupy eksperckiej oraz próba adaptacji wytycznych międzynarodowych do warunków polskich | Stosowanie IVIg w chorobach neurologicznych | [31] |
| <i>American Society for Apheresis</i> | ASFA | 2013 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie PE w chorobach neurologicznych | [32] |
| <i>American Academy of Neurology</i> | AAN | 2012/2013 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie IVIg oraz PE w chorobach neurologicznych | [34, 35] |
| <i>European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society</i> | EFNS/PNS | 2008/2010 | Zgodny z zasadami EBM | Diagnostyka i leczenie PZPD | [27, 36] |
| <i>Association of British Neurologist</i> | ABN | 2005 | Zgodny z zasadami EBM | Stosowanie IVIg w chorobach neurologicznych | [37] |

Treść zaleceń

Autorzy wszystkich odnalezionych wytycznych wskazują, iż uznanym sposobem swoistego leczenia PZPD jest stosowanie glikokortykosteroidów, dożylnych wlewów immunoglobulin oraz plazmaferezy. Autorzy jednocześnie postulują, iż skuteczność kliniczna w/w metod jest porównywalna (GPE, ASFA, EFNS/PNS), przy czym steroidy są najłatwiejsze w stosowaniu oraz stosunkowo tanie (ASFA, ABN), zaś PE może być źle tolerowana przez pacjentów (EFNS/PNS).

W wyborze postępowania terapeutycznego należy uwzględnić opinię oraz preferencje pacjenta, a także ewentualne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych terapii (GPE, EFNS/PNS, ABN).

Zgodnie z zaleceniami EFNS/PNS pacjentów z łagodną postacią PZPD należy poddać obserwacji, bez włączania leczenia.

Stosowanie IVIg zaleca się jako terapię pierwszego rzutu u chorych z umiarkowaną, bądź ciężką postacią ruchową PZPD (GPE, EFNS/PNS, ABN) oraz z postacią czuciowo-ruchową, zwłaszcza gdy

obserwuje się u pacjenta niesprawności ruchowe (EFNS/PNS). Dawka całkowita IVIg wynosić powinna 2 g/kg masy ciała, przy zachowaniu schematu podawania: 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (GPE, EFNS, ABN). Terapia IVIg może być terapią długoterminową, przy czym należy ściśle monitorować odpowiedź pacjenta na leczenie i w przypadku utrzymującego się stanu stabilizacji dążyć do zmniejszenia dawki IVIg, aż do całkowitego zaprzestania leczenia (AAN, ABN, EFNS/PNS). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub w przypadku działań niepożądanych należy zastosować technologię alternatywną. (EFNS/PNS).

Leczenie GKS (m.in. prednizonem) w dawce 1mg/kg jest porównywalne ze stosowaniem IVIg (GPE), terapię prowadzi się od kilkunastu tygodni do kilku lat (EFNS/PNS).

PE wg zaleceń AAN może służyć tylko jako krótkoterminowa forma leczenia pacjenta z PZPD, natomiast ASFA dopuszcza stosowanie PE 2—3 razy w tyg. na początku leczenia, a po uzyskaniu poprawy od 1 do 4 razy na miesiąc. W celu podtrzymania odpowiedzi u niektórych pacjentów konieczne może być także włączenie dodatkowej terapii immunomodulującej (ASFA).

W przypadku zastosowania wszystkich z ww. terapii i dalszym braku odpowiedzi dopuszcza się prowadzenie terapii łączonej oraz zastosowanie leczenia immunosupresyjnego lub immunomodulującego za pomocą: azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny, etanerceptu, interferonu α , interferonu β -1a, mykofenolanu mofetilu lub rituksymabu (EFNS/PNS).

Zestawienie najważniejszych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

Najistotniejsze z punktu widzenia przedmiotowej analizy zalecenia sformułowane w wytycznych praktyki klinicznej zebrano poniżej:

1. U pacjentów z ruchową lub czuciowo-ruchową postacią PZPD, u których obserwuje się niesprawności zaleca się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni, ze wskazaniem do terapii długoterminowej,
2. U pozostałych pacjentów uznaną alternatywą dla IVIg jest długoterminowe stosowanie GKS (prednizon w dawce początkowej 1mg/kg),
3. PE jest technologią alternatywną do krótkotrwałego stosowania, dodatkowo jej prowadzenie może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych,
4. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zaleca się zmianę terapii na alternatywną, w dalszej kolejności można rozważać także terapię łączoną lub użycie immunosupresantów.

3.2 FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

3.2.1 Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie leczenie ZGB i PZPD za pomocą ludzkich immunoglobulin finansowane jest w Polsce ze środków publicznych. Leczenie dla pacjentów jest bezpłatne. Finansowanie realizowane jest w postaci leczenia szpitalnego w ramach JGP, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ujętymi w ChPL poszczególnych preparatów. Wycena świadczenia jest niezależna od zastosowanego preparatu (Tabela 14). [38]

Tabela 14.

Koszt podania immunoglobulin w ramach lecznictwa szpitalnego wg cennika na 2013 r. [38, 39]

| Świadczenie | Kod produktu | Wycena punktowa | Koszt ^a |
|--|-----------------|-----------------|--------------------|
| Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 gram) | 5.53.01.0001401 | 6 pkt | 312,00 zł |

a) Przy cenie za punkt w wysokości 52,00zł

Zestawienie produktów leczniczych Ig dopuszczonych do obrotu na terytorium Polski zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych z dn. 21 marca 2014 r. (stan na dzień 01 stycznia 2014 r.) wraz ze wskazaniem ich statusu refundacyjnego przedstawiono poniżej (Tabela 15). [40]

Tabela 15.

Status refundacyjny w Polsce preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego uwzględnionych w analizie [40]

| Produkt leczniczy (Producent) | Kategoria dostępności | Cena | Wskazanie rejestracyjne | |
|-------------------------------|-----------------------|--------|-------------------------|------|
| | | | ZGB | PZPD |
| Flebogamma DIF (Grifols) | Rpz | Bezpł. | TAK | – |
| Gammagard S/D (Baxter) | Rp. | Bezpł. | TAK | – |
| Gamunex 10% (Grifols) | Rp. | Bezpł. | TAK | TAK |
| Ig Vena (Kedrion) | Rp. | Bezpł. | TAK | TAK |
| Intratect (Biotest Pharma) | Rp. | Bezpł. | TAK | – |
| Kiovig (Baxter) | Rp. | Bezpł. | TAK | – |
| Octagam (Octapharma) | Rp. | Bezpł. | TAK | – |
| Privigen (CSL Behring) | Rpz. | Bezpł. | TAK | TAK |
| Sandoglobulin P (Imed Poland) | Rp. | Bezpł. | TAK | – |

Zabieg plazmaferezy leczniczej wykonywany w leczeniu ZGB i PZPD finansowany jest w Polsce w postaci leczenia szpitalnego w ramach JGP. Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml (Tabela 16). Leczenia dla pacjenta jest bezpłatne. [38]

Tabela 16.

Koszt plazmaferezy leczniczej wykonywanej w ramach lecznictwa szpitalnego [38, 39]

| Świadczenie | Kod | Wycena punktowa | Koszt ^a |
|--|-----------------|-----------------|--------------------|
| Plazmafereza lecznicza (substytucja do 3000 ml) | 5.53.01.0000938 | 71 | 3 692,00 zł |

a) Przy cenie za punkt w wysokości 52,00zł

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.04.2014 roku spośród GKS wykorzystywanych w leczeniu PZPD, w Polsce dostępny i refundowany jest wyłącznie preparat Encorton (ryczałt, poza wskazaniem) (Tabela 17). [40–42]

Tabela 17.

Status refundacyjny glikokorytkosteroidów wykorzystywanych w leczeniu PZPD w Polsce [40–42]

| Substancja czynna | Status refundacyjny | Nazwa leku (producent) | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w zależności od dawki |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|--|
| Prednizon | Ryzałt, w PZPD poza wskazaniem | Encorton (Polfa Pabianice) | 2,72–24,29 zł |

3.2.2 Rekomendacje refundacyjne

Rada Przejrzystości dnia 18 listopada 2013 roku wydała pozytywną opinię w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. W opinii Rady byłoby to usankcjonowanie stanu faktycznego, gdyż technologia ta finansowana jest już przez płatnika publicznego w ramach świadczenia 5.53.01.0001401. Do stanowiska Rady Przejrzystości, przychylił się Prezes AOTM. Rekomendacją objęto terapię IVIg u pacjentów z PZPD, wieloogniskową neuropatią ruchową, miastenią, zespołem miastenicznym/zespołem Lamberta-Eatona, postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego, zapaleniem skórno-mięśniowym/zapaleniem wielomięśniowym. W opinii Prezesa AOTM, zakwalifikowanie leczenia IVIg we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie opcji

terapeutycznych dla pacjentów w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania. [43, 44]

Rada Przejrzystości AOTM w 2012 roku uznała za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych. W opinii Rady, refundacja należałoby objąć m.in. prednizon we wskazaniu neuropatii zapalne (w tym PZPD). [45]

Odnaleziono również szereg rekomendacji wydanych przez francuską agencję HAS, dotyczących wybranych produktów leczniczych immunoglobulin podawanych w postaci wlewów (Privigen, Octagam, Clairgy, Flebogamma DIF, Sandoglobulin P, Kiovig, Nanaogam, Tegeline). [46–53] HAS rekomenduje włączenie w/w produktów leczniczych immunoglobulin na listę leków stosowanych w szpitalach i innych placówkach publicznych zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. także w leczeniu ZGB. Agencja jednocześnie podkreśla, że w/w preparaty nie różnią się między sobą skutecznością kliniczną.

U pacjentów z PZPD, agencja HAS, rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej Privigen oraz Tegeline. [54, 55] Agencja HAS jednocześnie podkreśla, że w/w preparaty nie różnią się między sobą skutecznością kliniczną. Dodatkowo, w leczeniu PZPD agencja uważa za zasadne objęcie refundacją GKS (prednizonu oraz prednizolonu), podkreślając jednocześnie, iż zastosowanie IVIg może dawać nieznacznie lepsze rezultaty kliniczne. [56, 57]

Pozostałe agencje HTA nie wydały rekomendacji odnośnie finansowania IVIg lub GKS w chorobach neurologicznych. Żadna z w/w agencji HTA nie wydała rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania plazmaferezy.

Podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.

Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

| Lek | AOTM | NICE | NHS Scotland | HAS | CADTH | PBAC |
|-------------|------------|------|--------------|------------|-------|------|
| ZGB | | | | | | |
| IVIg | BR | BR | BR | R [46–53] | BR | BR |
| PE | BR | BR | BR | BR | BR | BR |
| PZPD | | | | | | |
| IVIg | R [43, 44] | BR | BR | R [54, 55] | BR | BR |
| PE | BR | BR | BR | BR | BR | BR |
| GKS | R [45] | BR | BR | R [56, 57] | BR | BR |

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje; BR – brak rekomendacji

3.3 UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z wytycznymi HTA w Polsce wybór komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinien odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem technologii najczęściej stosowanych, najskuteczniejszych oraz najtańszych. Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [58]

3.3.1 ZGB

Analiza odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wykazała, iż uznanym sposobem swoistego leczenia ZGB u pacjentów unieruchomionych jest leczenie immunomodulujące, tj. wymiana osocza lub dożylnie podanie immunoglobulin. Obie formy terapii uważa się przy tym za równoważne pod względem skuteczności. Wytyczne nie precyzują jednocześnie rodzaju preparatu immunoglobuliny ludzkiej normalnej, a jedynie określają ich dawkowanie oraz sposób podania, co, zgodnie z rekomendacjami francuskiej agencji HTA, pozwala na stwierdzenie, iż preparaty nie różnią się skutecznością kliniczną. U chorych z ZGB stosowanie steroidów nie jest zalecane, stąd nie będą one stanowiły komparatora dla terapii immunoglobulinami.

Zgodnie z obecnym statusem refundacyjnym, zarówno IVIg, jak i PE, finansowane są w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP), przy czym w warunkach polskich łatwiej dostępne wydają się być IVIg.

Ewentualne włączenie Ig VENA do programu lekowego we wskazaniach neurologicznych zgodnych z ChPL spowodowałoby wykluczenie finansowania IVIg stosowanych obecnie w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP).

Wobec powyższego w ramach analiz HTA preparaty immunoglobulin (w tym Ig VENA) podawane we wlewach dożylnych w ramach programu lekowego powinny być porównane z:

- preparatami IVIg podawanymi w warunkach leczenia szpitalnego,
- plazmaferezą.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla IVIg podawanych w ramach PL w populacji pacjentów z ZGB

| Grupa | Komparator | Argumentacja |
|--|------------|---|
| Leczenie przyczynowe | | |
| IVIg podawany w warunkach szpitalnych | TAK | <ul style="list-style-type: none"> • Refundowany • Zalecany przez wytyczne • Rozpowszechniony • Aktualna praktyka kliniczna |
| Plazmafereza | TAK | <ul style="list-style-type: none"> • Refundowany • Zalecany przez wytyczne • Aktualna praktyka kliniczna |
| Steroidy | NIE | <ul style="list-style-type: none"> • Niezalecane • Nierefundowane |

3.3.2 PZPD

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecaną terapię w przypadku pacjentów z PZPD stanowi podanie glikokortykosteroidów (zwyczajowo doustnie prednizon lub prednizolon), dożylnych wlewów immunoglobulin lub prowadzenie plazmaferezy. Postuluje się jednocześnie, iż wymienione formy terapii są równoważne pod względem skuteczności, jednakże leczenie doustną formą GKS jest z perspektywy płatnika najtańsze oraz najprostsze w stosowaniu z perspektywy pacjenta. Długotrwałe stosowanie GKS prowadzi natomiast do często poważnych i nieuniknionych działań niepożądanych. Stosowanie PE może natomiast wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i nie powinno być rozważane jako leczenie długoterminowe. W wytycznych nie sprecyzowano rodzaju preparatu immunoglobuliny ludzkiej normalnej, a jedynie określono

dawkowanie i sposób podania, co, zgodnie z rekomendacjami francuskiej agencji HTA pozwala na stwierdzenie, iż preparaty nie różnią się skutecznością kliniczną. Alternatywą dla leczenia immunoglobulinami nie będzie natomiast leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące za pomocą: azatiopryny, cyklofosfamidu, cyklosporyny, etanerceptu, interferonu α , interferonu β -1a, mykofenolanu mofetilu lub rituksymabu, gdyż leki te stosuje się po niepowodzeniu terapii IVIg.

Zgodnie z obecnym statusem refundacyjnym, zarówno IVIg, jak i PE, finansowane są w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP), przy czym w warunkach polskich łatwiej dostępne wydają się być IVIg. Prednizon w Polsce dostępny jest dla pacjentów, jako lek wydawany na receptę w grupie odpłatności: ryczałt (finansowanie poza wskazaniem rejestracyjnym).

Ewentualne włączenie Ig VENA do programu lekowego we wskazaniach neurologicznych zgodnych z ChPL spowodowałoby zaprzestanie finansowania IVIg stosowanych obecnie w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP).

Wobec powyższego w ramach analiz HTA preparaty immunoglobulin (w tym Ig VENA) podawane we wlewach dożylnych w ramach programu lekowego powinny być porównane z:

- preparatami IVIg podawanymi w warunkach leczenia szpitalnego,
- plazmaferezą,
- glikokortykosteroidami.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.

Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla IVIg podawanych w ramach PL w populacji pacjentów z PZPD

| Grupa | Komparator | Argumentacja |
|--|------------|---|
| IVIg podawany w warunkach szpitalnych | TAK | <ul style="list-style-type: none"> • Refundowany • Zalecany przez wytyczne • Rozpowszechniony • Aktualna praktyka kliniczna |
| Plazmafereza | TAK | <ul style="list-style-type: none"> • Refundowany • Zalecany przez wytyczne • Aktualna praktyka kliniczna |
| Glikokortykosteroidy w podaniu doustnym | TAK | <ul style="list-style-type: none"> • Refundowane • Zalecane przez wytyczne • Rozpowszechnione • Aktualna praktyka kliniczna |

| Grupa | Komparator | Argumentacja |
|-----------------------|------------|---|
| Leki immunosupresyjne | NIE | <ul style="list-style-type: none"> Zalecany przez wytyczne po niepowodzeniu IVIg |

3.4 DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.4.1 ZGB

Populacja docelowa

Pacjenci z zespołem Guillain-Barre

Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg)

Komparator

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w ramach leczenia szpitalnego,
- Plazmafereza.

Punkty końcowe

Klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena stopnia niesprawności:
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 pkt,
 - czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności,
- nawrót choroby;
- zgon;
- przerwanie leczenia.
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

3.4.2 PZPD

Populacja docelowa

Pacjenci z przewlekłą zapalną polineuropatią demielinizacyjną

Interwencja

Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg)

Komparator

- Immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w ramach leczenia szpitalnego,
- Plazmafereza,
- Glikokortykosteroidy.

Punkty końcowe

Klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena stopnia niesprawności:
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 pkt,
 - czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności;
- zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie).

4 CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

4.1 IMMUNOGLOBULINA LUDZKA NORMALNA

Preparaty immunoglobuliny ludzkiej normalnej zawierają głównie oczyszczone cząsteczki immunoglobuliny G (IgG) w postaci monomerów. Preparaty otrzymywane są z osocza od co najmniej 1000 zdrowych dawców. Rozkład podklas IgG jest zbliżony do rozkładu występującego w osoczu zdrowego człowieka. [15]

W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne, mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne, takie jak: hamowanie różnicowania i dojrzewania komórek dendrytycznych, hamowanie wzrostu ekspresji HLA i cząsteczek kostymulujących odpowiedź zapalną, ograniczanie aktywacji immunologicznej cytokin oraz ich aktywności. Dodatkowo IVIg hamują proces różnicowania limfocytów B oraz przyspieszają katabolizm przeciwciał. [15]

4.1.1 Immunoglobulina ludzka normalna do podania dożylnego (IVIg)

4.1.1.1 Ig VENA

Grupa farmakoterapeutyczna

Normalne immunoglobuliny ludzkie do stosowania dożylnego (kod ATC: J06BA02).

Skład jakościowy i ilościowy

Dane zebrano w tabeli poniżej (Tabela 21).

*Tabela 21.
Charakterystyka produktu Ig VENA [59]*

| Skład jakościowy i ilościowy | | |
|------------------------------|----------|-------|
| % monomerów IgG | ≥95% | |
| Rozkład podklas | IgG1 | 62,1% |
| | IgG2 | 34,8% |
| | IgG3 | 2,5% |
| | IgG4 | 0,6% |
| Max IgA | 50 µg/ml | |

Skład jakościowy i ilościowy

Substancje pomocnicze

100 mg maltozy w 1 ml
3 mmol/l sodu

Postać farmaceutyczna

Gotowy roztwór do infuzji. [59]

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania obejmują:

1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0–18 lat):
 - zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,
 - hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
 - hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
 - wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia. [59]
2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):
 - pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
 - **zespół Guillain-Barre,**
 - choroba Kawasaki,
 - **przewlekła demielinizacyjna polineuropatia.** [59]

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku **ZGB** zalecane dawkowanie wynosi 0,4 g/kg/dobę przez okres nie krótszy niż 5 dni. [59]

W przypadku **PZPD** zalecane dawkowanie preparatu Ig VENA wynosi:

- dawka początkowa: 2 g/kg podane w ciągu 4 dni, przy czym zaleca się stosować dawkę początkową co 3–4 tyg. aż do osiągnięcia maksymalnego działania leczniczego;
- dawka podtrzymująca: wg ustaleń lekarza prowadzącego po dostosowaniu do potrzeb pacjenta, powinno dążyć się do uzyskania jak najmniejszej dawki leczniczej.

Ig VENA należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,46-0,92 ml/kg/godz przez 20–30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać do 1,85 ml/kg/godz. [59]

Podanie dożylne preparatu można prowadzić tylko w warunkach szpitalnych. [59]

Zdarzenia niepożądane

- Występujące bardzo rzadko: dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, nudności, bóle stawów, niedociśnienie, ostra niewydolność nerek, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, hemoliza, reakcje skórne, umiarkowany ból dolnej części pleców.
- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości, chorób zakrzepowo-zatorowych (m.in. zawał serca, udar mózgu, zakrzep tętnicy płucnej), ostrej niewydolności nerek, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. [59]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Ig VENA został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Kedrion S.p.A. dnia 11 maja 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 19 października 2010 r. [59]

Status refundacyjny

Opisano w Rozdz. 3.2.1

4.1.1.2 Pozostałe preparaty immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego

Grupa farmakoterapeutyczna

Normalne immunoglobuliny ludzkie do stosowania dożylnego (kod ATC: J06BA02).

Skład jakościowy i ilościowy

Dane zebrano w tabeli poniżej (Tabela 22).

Postać farmaceutyczna

Dane zebrano w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Charakterystyka produktów dożylnych immunoglobulin zarejestrowanych w Polsce [60–67]

| Skład jakościowy i ilościowy | Flebogamma DIF | Gammagard S/D | Gamunex 10% | Intratect | Kiovig | Octagam | Privigen | Sandoglobulin P | |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------|
| Podmiot odpowiedzialny | Instituto Grifols | Baxter | Pharma Innovations | Biotest Pharma | Baxter | Octapharma | CSL Behring | Imed Poland | |
| % monomerów IgG | ≥97% | ≥90% | ≥98% | ≥96% | ≥98% | ≥95% | ≥98% | ≥96% | |
| Rozkład podklas | IgG1 | 66,6% | ≥56,9% | bd | 57% | 56,9% | 60% | 67,8% | 57,7% |
| | IgG2 | 28,5% | ≥16,0% | bd | 37% | 26,6% | 32% | 28,7% | 35,1% |
| | IgG3 | 2,7% | ≥3,3% | bd | 3% | 3,4% | 7% | 2,3% | 3,1% |
| | IgG4 | 2,2% | ≥0,3% | bd | 3% | 1,7% | 1% | 1,2% | 4,1% |
| Max IgA | 50 µg/ml | 3 µg/ml | 84 µg/ml | 2 mg/ml | 140 µg/ml | 200 µg/ml | 25 µg/ml | 40 mg/g białka | |
| Substancje pomocnicze | D-sorbitol | Glicyna, glukoza, chlorek sodu | bd | glicyna | glicyna | maltoza | L-prolina | Sacharoza, chlorek sodu | |
| Postać farmaceutyczna | Gotowy roztwór do infuzji | Proszek do sporządzenia roztworu | Gotowy roztwór do infuzji | Gotowy roztwór do infuzji | Gotowy roztwór do infuzji | Gotowy roztwór do infuzji | Gotowy roztwór do infuzji | Proszek do sporządzenia roztworu | |

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania wszystkich zarejestrowanych w Polsce preparatów obejmują:

1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał,
- hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami,
- hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie plateau szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową,
- hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych,
- wrodzony zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) i nawracające zakażenia. [60–67]

2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):

- pierwotna małopłytkowość immunologiczna u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym w celu skorygowania liczby płytek krwi,
- **zespół Guillain-Barre,**
- choroba Kawasaki. [60–67]

Przy czym preparat Flebogamma DIF podawać można od 2 roku życia. [60]

Ponadto, preparaty **Gamunex 10%** oraz **Privigen** można stosować w celu immunomodulacji u pacjentów z **przewlekłą demielinizacyjną polineuropatią**, zaś Kiovig u chorych z wieloogniskową neuropatią ruchową. [62, 64, 66]

Sandoglobulin P może być również stosowany w:

- profilaktyce i leczeniu chorych z wtórnymi zespołami odporności,
- leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych bądź wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym,

- profilaktyce u wcześniaków i noworodków z niską masą urodzeniową (podobnie jak Gammagard S/D [61]),
- leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym,
- wywoływaniu stanu tolerancji immunologicznej u chorych na hemofilię A z krążącym antykoagulantem i u chorych z nabytym inhibitorem czynnika VIII w przebiegu innych chorób
- zapobieganiu nawracającemu poronieniu samoistnemu. [67]

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku **ZGB** zalecane dawkowanie wynosi 0,4 g/kg/dobę przez okres 3–7 dni. [60–67]

W przypadku **PZPD** zalecane dawkowanie wynosi:

- dawka początkowa: 2 g/kg podane w ciągu 2–5 dni;
- dawka podtrzymująca: 1 g/kg w pojedynczym wlewie lub podzielona na 2 dni; co 3 tyg. [62, 66]

Podanie dożylnie preparatu można prowadzić tylko w warunkach szpitalnych. [60–67]

Zdarzenia niepożądane

- U chorych przyjmujących preparaty immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego mogą niekiedy występować takie działania niepożądane, jak: dreszcze, bóle głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty, reakcje alergiczne, nudności, bóle stawów, obniżone ciśnienie krwi i umiarkowany ból krzyża. [60–67]
- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: istnieje ryzyko wystąpienia: reakcji nadwrażliwości, chorób zakrzepowo-zatorowych (m.in. zawał serca, udar mózgu, zakrzep tętnicy płucnej), ostrej niewydolności nerek, aseptycznego zapalenia opon mózgowych, niedokrwistości hemolitycznej, interakcji z testami serologicznymi, niskiego, lecz niemożliwego do całkowitego wykluczenia ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. [60–67]

Status rejestracyjny

Dane zebrano w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [60–67]

| Produkt leczniczy (podmiot odpowiedzialny) | Data wydania pierwszego (ostatniego) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski |
|---|--|
| Flebogamma DIF (Grifols) | 23.08.2007 – rejestracja centralna |
| Gammagard S/D (Baxter) | 22.03.1988 (26.03.2008) |
| Gamunex 10% (Pharma Innovations) | 05.04.2007 |
| Intratect (Biotest Pharma) | 15.02.2006 (02.03.2011) |
| Kiovig (Baxter) | 19.01.2006 (06.12.2010) – rejestracja centralna |
| Octagam (Octapharma) | 27.03.1998 (04.04.2013) |
| Privigen (CSL Behring) | 25.04.2008 (13.03.2013) – rejestracja centralna |
| Sandoglobulin P (Imed Poland) | 31.01.1995 (14.11.2008) |

Status refundacyjny

Opisano w Rozdz. 3.2.1

4.2 PLAZMAFEREZA

Charakterystyka metody

Plazmaferaza lecznicza (PE) to inwazyjny zabieg zewnątrzustrojowego oczyszczania krwi, polegający na oddzieleniu i usuwaniu osocza wraz z zawartymi w nim czynnikami patogennymi. Choremu, w trakcie zabiegu, podaje się płyn zastępczy, który uzupełnia pobrane osocze (najczęściej 4–5% roztwór albuminy). [68]

Wskazania do stosowania w schorzeniach neurologicznych

- ZGB,
- PZPD,
- ostre demielinizacyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego,
- leczenie drugiego rzutu w nawrotowych, steroido-opornych formach stwardnienia rozsianego. [32, 34]

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do wymiany osocza są głównie niewydolność sercowo-naczyniowa, zaburzenia krzepnięcia krwi oraz zespół niedoboru przeciwciał, a także konieczność zachowania we krwi stałego poziomu leków stosowanych z powodu innych chorób. [2]

Dawkowanie

Warunkiem skuteczności PE jest wymiana odpowiedniej objętości osocza (40–50 ml/kg mc.). Zabiegi wykonuje się średnio co drugi dzień, tak aby zapewnić 5-krotną wymianę jednej objętości osocza na przestrzeni 1–2tyg. [1, 2, 32] W przypadku pacjentów z PZPD po uzyskaniu poprawy możliwe jest kontynuowanie zabiegów PE z częstością nie większą niż 4 razy na miesiąc. [32]

Zabieg powinien być prowadzony na specjalistycznych oddziałach klinicznych. [8] Pacjent poddawany zabiegowi PE wymaga stałej obserwacji i okresowej kontroli parametrów życiowych (ciśnienie tętnicze krwi, tętno). Przed zabiegiem oraz po PE należy wykonać pełną morfologię krwi. Po zabiegu konieczne może być także uzupełnienie niedoboru IgG. [8, 68]

Przeprowadzenie skutecznej PE wymaga dobrego dostępu naczyniowego. Zaleca się stosowanie standardowego cewnika dwukanałowego, wprowadzonego do żyły głównej górnej przez żyłę szyjną wewnętrzną lub żyłę podobojczykową. [68]

Zdarzenia niepożądane

Podczas zabiegu mogą wystąpić objawy poprzetoczeniowe, tj. nagły spadek ciśnienia tętniczego krwi, pojawienie się świądu skóry, rumienia lub wysypki. U chorych obserwuje się także: nudności, parestezje, zawroty głowy, bóle w klatce piersiowej i komorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia w układzie krzepnięcia. [68]

Status refundacyjny w Polsce

Opisano w Rozdz. 3.2.1

4.3 GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Jedynym refundowanym w Polsce w omawianym wskazaniu GKS jest prednizon, dostępny pod nazwą Encorton.

Grupa farmakoterapeutyczna

Glikokortykosteroidy do stosowania ogólnego o silnym działaniu przeciwzapalnym (kod ATC: H02AB07) [69]

Skład jakościowy i ilościowy

1 tabletkę zawiera 1 mg prednizonu oraz 57,5 mg laktozy (substancja pomocnicza). [69]

Mechanizm działania

Prednizon to syntetyczny GKS, nieaktywna pochodna kortyzolu. Lek metabolizowany jest w wątrobie do prednizolonu (postać aktywna leku), steroidu o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, przy czym nie wpływa na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów i leukocytów w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych. Ma również działanie immunomodulujące, tj. zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne. [69]

Wskazania do stosowania

Prednizon **poza wskazaniami** stosowany jest m.in. w chorobach neurologicznych:

- neuropatie zapalne (**w tym PZPD**),
- miastenia i zespoły miastenicznych
- miopatie zapalne. [69]

Pozostałe **wskazania rejestracyjne**:

- Choroby układu endokrynnego (niewydolność kory nadnerczy pierwotna i wtórna, wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, nieropne zapalenie tarczycy),
- Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia (kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa),

- Kolagenozy (ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy),
- Choroby skóry i błon śluzowych (złuszczające zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy, ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca),
- Choroby przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), [69]
- Choroby układu krwiotwórczego (niedokrwistość hemolityczna nabyta, niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonekrwinkowego, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych),
- Choroby nowotworowe (białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci),
- Zespół nerczycowy,
- Choroby neurologiczne (stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia),
- Choroby oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńówki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńówki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki),
- Choroby układu oddechowego (beryloza, zespół Löfflera, zachłystowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc, astma oskrzelowa),
- Choroby reumatyczne (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów),
- Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego (ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia),
- Inne (gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym, włósnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego). [69]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do

najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo.

Dorośli i młodzież: Zwykle 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.

W przypadku **PZPD** zwykle 1mg/kg/dobę.

Dzieci: Zwykle 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.

Lek podawany jest doustnie. [69]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu. Układowe zakażenia grzybicze. [69]

Zdarzenia niepożądane

Mogą wystąpić: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich; wrzód trawienny i jego następstwa - perforacje i krwawienia, perforacje jelita grubego lub cienkiego, zapalenie trzustki, wzdęcia, wrzodziejące zapalenie przełyku, zaburzenia trawienia; rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, nasilone pocenie, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy; wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową, drgawki, zawroty głowy, bóle głowy; wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki, zespół Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, zaburzenia cyklu miesięczkowego, zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą, hirsutyzm; zaćma podtorebkowa tylna, wzrost ciśnienia śródgałkowego, jaskra, wytrzeszcz; zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy; ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, zwiększenie masy ciała, zwiększone tętno; zespoły zakrzepowo-zatorowe; reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwość, nudności, złe samopoczucie, zaburzenia snu, retencja sodu, retencja płynów, zastoinowa niewydolność krążenia, utrata potasu, nadciśnienie, zasadowica hipokaliemiczna. [69]

Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów. [69]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- W sytuacji zwiększonego stresu może istnieć konieczność podania pacjentowi szybko działającego GKS;
- Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego dawkę należy zmniejszać stopniowo;
- Prednizon może maskować objawy zakażenia;
- Pacjenci w trakcie leczenia GKS powinni unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, gdyż choroby te u leczonych GKS mogą mieć ciężki przebieg zakończony zgonem;
- Nie stosować u osób przybyłych z krajów tropikalnych z biegunką o nieznannej przyczynie, w pierwszej kolejności należy wykluczyć zakażenie pełzakiem czerwonki;
- Pacjentów podczas leczenia GKS nie szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi;
- Pacjenci przyjmujący GKS z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową powinni być poddani obserwacji pod kątem rozwoju gruźlicy; konieczne może być włączenie profilaktyki;
- Podanie prednizonu może powodować wystąpienie zaburzeń psychicznych a obserwowane wcześniej objawy (w tym psychotyczne) mogą się nasilać;
- Długotrwałe podawanie prednizonu może powodować zaćmę lub jaskrę, a także zwiększać ryzyko wystąpienia wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych;
- Prednizon podawany w średnich lub dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencje wody i sodu, w związku z czym konieczne jest ograniczenie sodu w diecie;
- W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, objawy u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu mogą nie wystąpić;
- Dzieci leczone prednizonem należy obserwować pod kątem zaburzeń wzrostu i rozwoju;
- U pacjentów leczonych GKS należy monitorować czynność nadnerczy, stężenie elektrolitów, stężenie glukozy, czas protrombinowy, wykonywać należy badania wzroku, oraz badać kał na obecność krwi utajonej. [69]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Encorton został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Polfa Pabianice dnia 28 sierpnia 1990 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 28 kwietnia 2005 r. [69]

Status refundacyjny w Polsce

Opisano w Rozdz. 3.2.1

5 METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1 KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA

5.1.1 ZGB

Do analizy klinicznej włączone zostały opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 24)

*Tabela 24.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do dalszej analizy*

| Kryteria włączenia | | Kryteria wykluczenia |
|-------------------------|---|---|
| Populacja | Pacjenci z GBS | Badania, w których analiza wyników objęła <10 pacjentów |
| Porównania | <ul style="list-style-type: none"> • IVIg vs PE | nd |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Ocena stopnia niesprawności (skala Hughesa lub zbliżona): • Czas do osiągnięcia określonego stopnia sprawności, • Nawrót choroby, • Zgon, • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), • Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) | nd |
| Metodyka etap I | <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim; | <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niespełniające kryteriów systematyczności wg Cooka [70] |
| Metodyka etap II | <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów, lub wiarygodnych raportów. | <ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego) |

5.1.2 PZPD

Do analizy klinicznej włączone zostały opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 25).

Tabela 25.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do dalszej analizy

| Kryteria włączenia | | Kryteria wykluczenia |
|-------------------------|--|---|
| Populacja | Pacjenci z PZPD | Badania, w których analiza wyników objęła <10 pacjentów |
| Porównania | <ul style="list-style-type: none"> • IVIg vs PE • IVIg vs GKS | <ul style="list-style-type: none"> • IVIg vs GKS w podaniu dożylnym |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • Ocena stopnia niesprawności (skala mRS lub zbliżona): • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), • Utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) | nd |
| Metodyka etap I | <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim; | <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niespełniające kryteriów systematyczności wg Cooka [70] |
| Metodyka etap II | <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub kontrolowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez opublikowane w postaci pełnych tekstów, lub wiarygodnych raportów. | <ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków (również opisy kilku przypadków w ramach jednej publikacji, w sytuacji, kiedy analizowane były indywidualnie; tj. nie przedstawiono wyniku skumulowanego) |

5.2 ŹRÓDŁA DANYCH ORAZ STRATEGIA WYSZUKIWANIA

Identyfikacji doniesień naukowych dokonano dwuetapowo.

W pierwszym etapie w celu odnalezienia opracowań wtórnych spełniających kryteria systematyczności wg Cooka oraz w ramach których przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji naukowej pod względem metodycznym zgodne z wymaganiami AOTM, przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez Ovid),
- EMBASE (przez Ovid),
- *Cochrane Library (Cochrane reviews and protocols)*,
- stronę internetową CRD.

Słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę publikacji.

Dodatkowo, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MM).

Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.1.1 oraz 15.1.3).

W drugim etapie prac, w celu odnalezienia najnowszych badań pierwotnych potencjalnie nieuwjętych w zakwalifikowanych opracowaniach wtórnych, dokonano przeszukania uzupełniającego, korzystając ze strategii przedstawionych w zakwalifikowanych dotychczas pracach. Datę wyszukiwania uzupełniającego zawężono, tj. poszukiwano tylko publikacji zindeksowanych w bazach po dacie ostatniego przeszukania przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych.

Na tym etapie przeszukano:

- MEDLINE (przez Ovid),
- EMBASE (przez Ovid),
- *Cochrane Library (CENTRAL)*,
- rejestry badań klinicznych (ICTRP, CCT).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 21 maja 2014 r.

Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania uzupełniającego, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 15.1.2 i 15.1.4)

Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MM).

5.3 SELEKCJA BADAŃ KLINICZNYCH

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia/wykluczenia badań (Rozdz. 5.1) dokonywało niezależnie od siebie dwóch analityków (MM, WI). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu lub rozstrzygającym będzie głos audytu.

5.4 CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI

W przypadku opracowań wtórnych, do oceny kryteriów systematyczności zastosowano skalę wg Cooka. [70] Konieczne było spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy oraz ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań.

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania pierwotnego oceniono natomiast przy użyciu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie Rozdz. 15.6).

Prace oceniono i charakteryzowano skupiając się na:

- wielkości badanej populacji,
- kryteriach włączenia i wykluczenia,
- okresie obserwacji,
- zastosowanych interwencjach,
- liczbie ośrodków biorących udział w badaniu,
- opisie metody randomizacji i zaślepienia,
- opisie udziału sponsora,
- odsetku oraz opisie pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (MM, WI). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu lub rozstrzygającym będzie głos audytu.

5.5 EKSTRAKCJA DANYCH I ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonał jeden z analityków (MM). Poprawność ekstrakcji została zweryfikowana przez innego analityka (WI).

Ze względu na brak dodatkowych badań pierwotnych, odstąpiono od prowadzenia własnej analizy statystycznej i zaprezentowano jedynie wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów odnalezionych badań wtórnych.

6 WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1 WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

6.1.1 ZGB

Etap I – wyszukiwanie przeglądów systematycznych

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 142 artykułów i abstraktów (stan po eliminacji duplikatów) pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 5 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia, z czego ostatecznie do analizy włączono jedno badanie wtórne o charakterze przeglądu systematycznego.

W odnalezionej pracy dokonano m.in. porównania IVIg vs PE u pacjentów z ZGB.

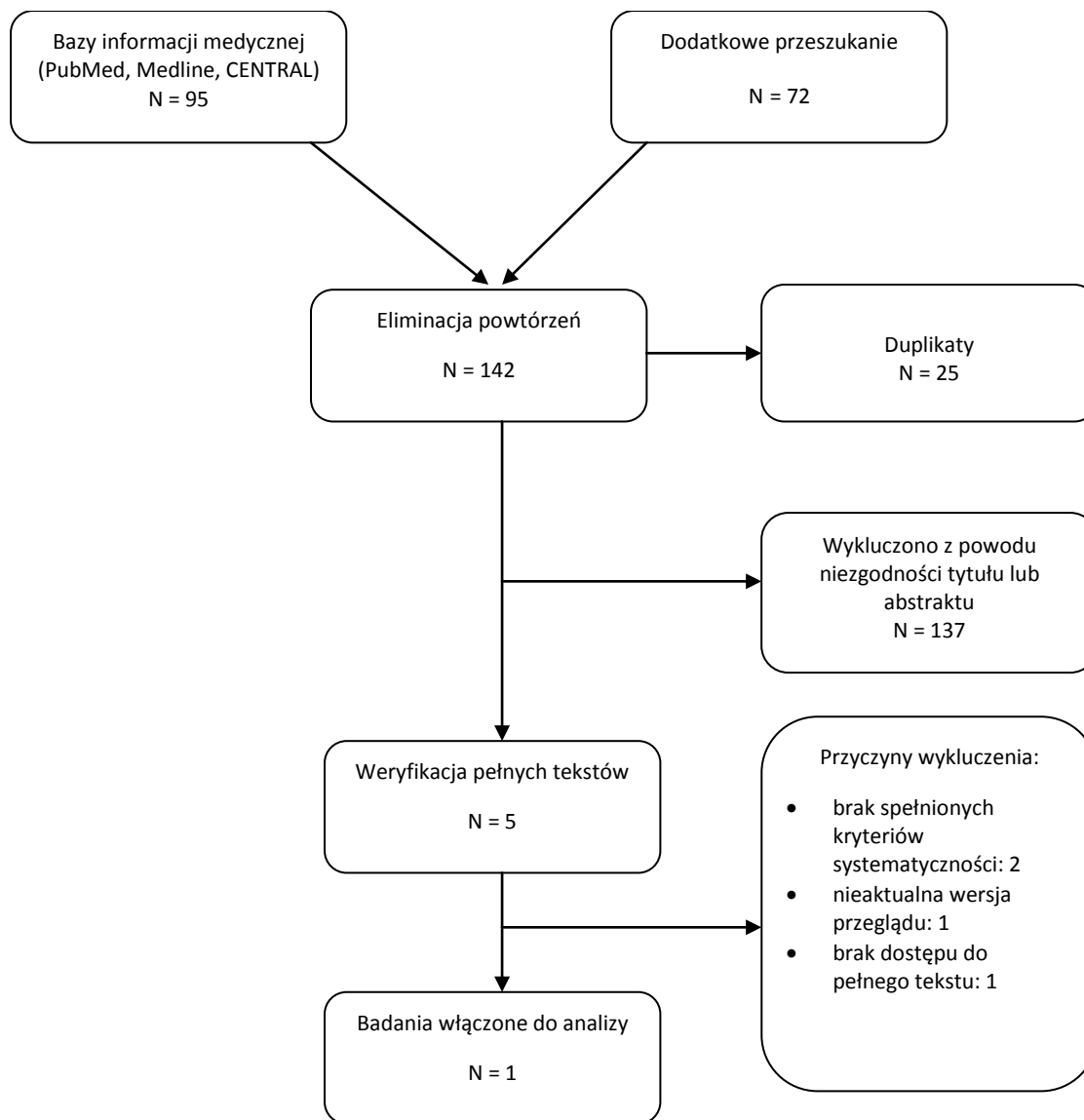
Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Etap II – przeszukanie aktualizacyjne

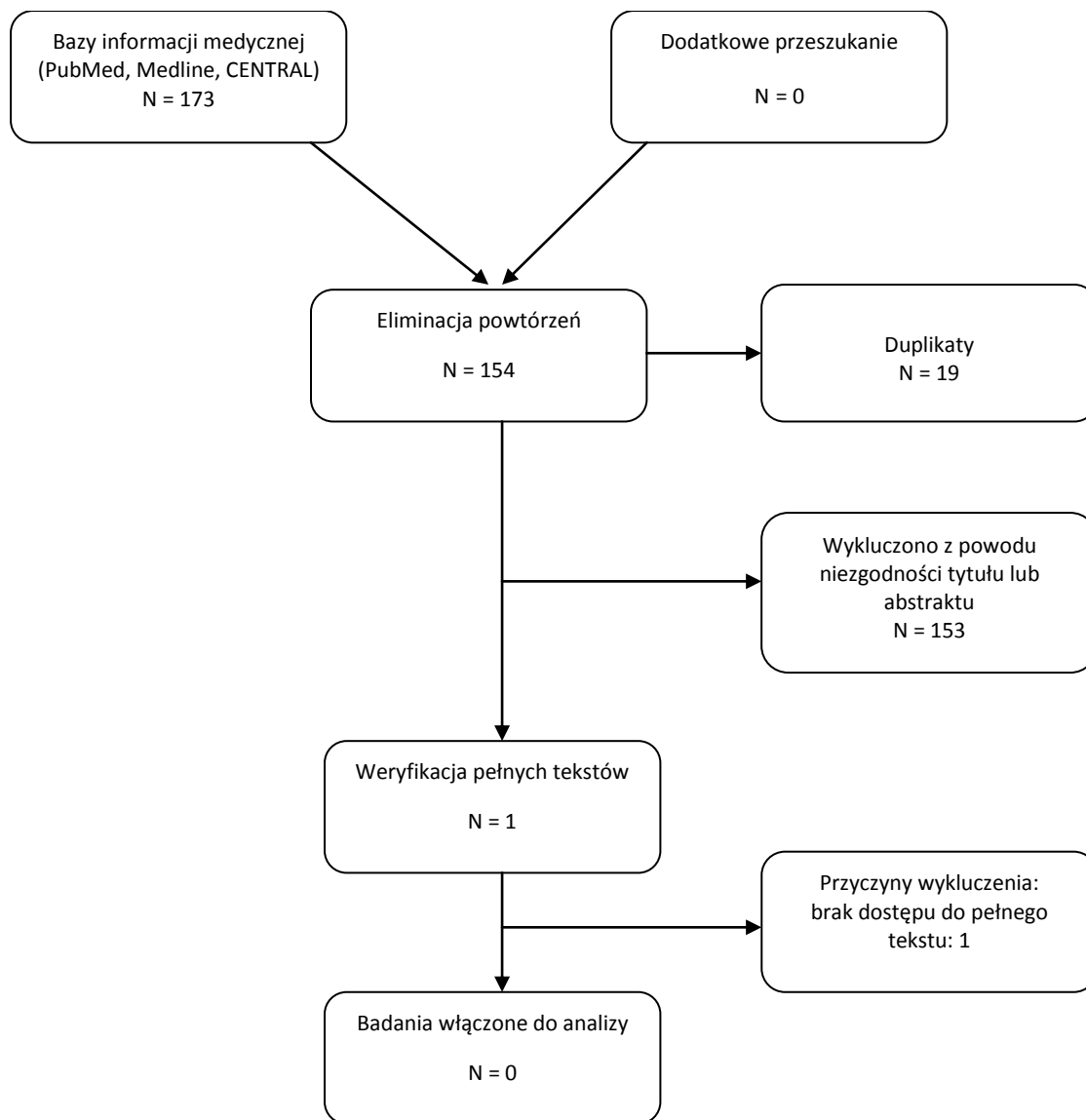
W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 154 artykułów i abstraktów (stan po eliminacji duplikatów) pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano jedno badanie kliniczne w języku chińskim, które potencjalnie mogło spełniać kryteria włączenia do niniejszej analizy, pełny tekst, mimo podjętej próby kontaktu z autorami pracy, nie był jednak dostępny.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania uzupełniającego oraz selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 1.
Schemat selekcji opracowań wtórnych zgodnie z PRISMA (etap I)



Rysunek 2.
Schemat selekcji dodatkowych badaó pierwotnych zgodnie z PRISMA (etap II)



6.1.2 PZPD

Etap I

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 111 artykułów i abstraktów (stan po eliminacji duplikatów) pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 7 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia, z czego ostatecznie do analizy włączono jedno badanie wtórne o charakterze przeglądu systematycznego.

W odnalezionej pracy dokonano m.in. porównania IVIg vs PE oraz IVIg vs GKS u pacjentów z PZPD.

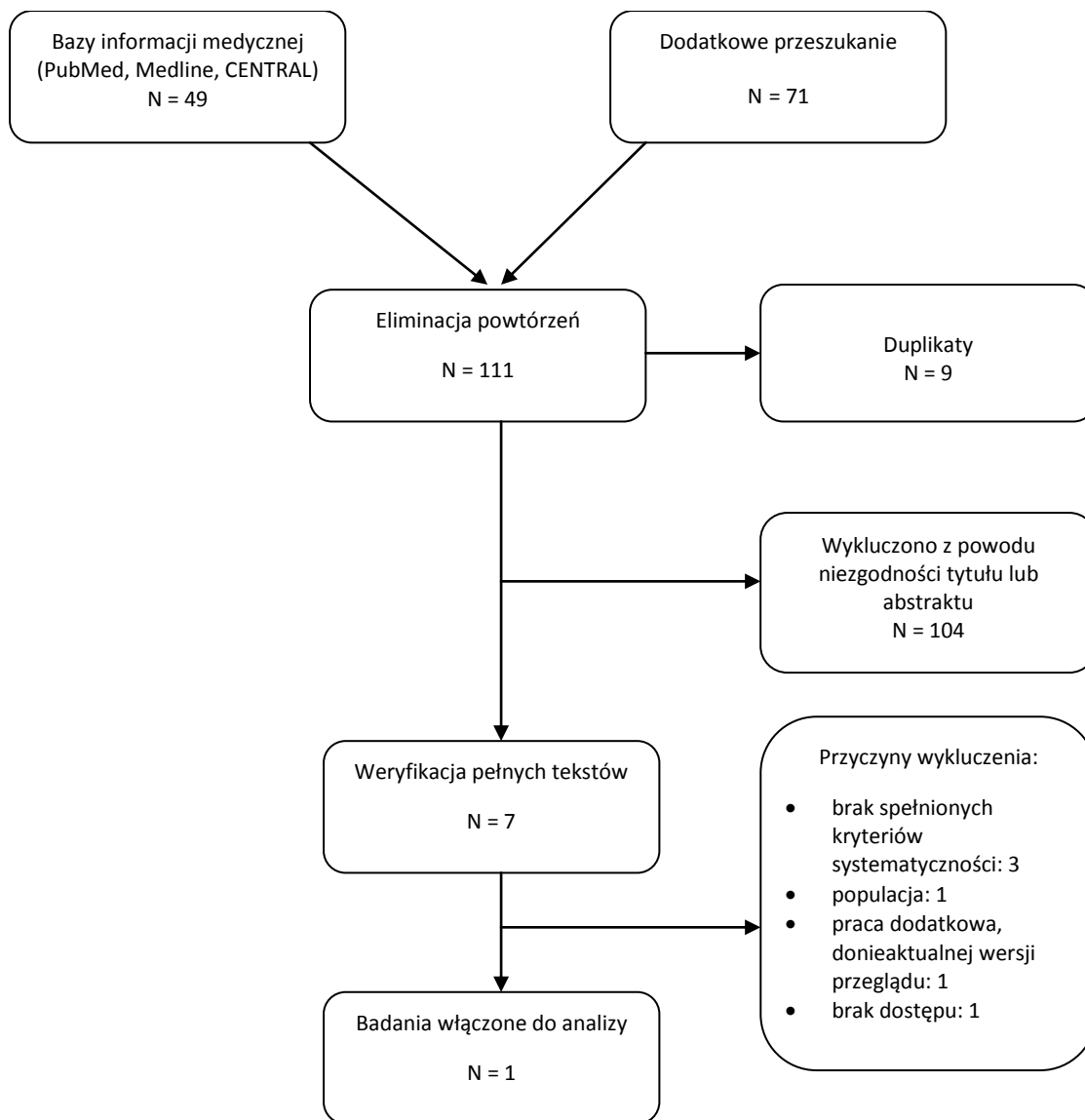
Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rysunek 3).

Etap II

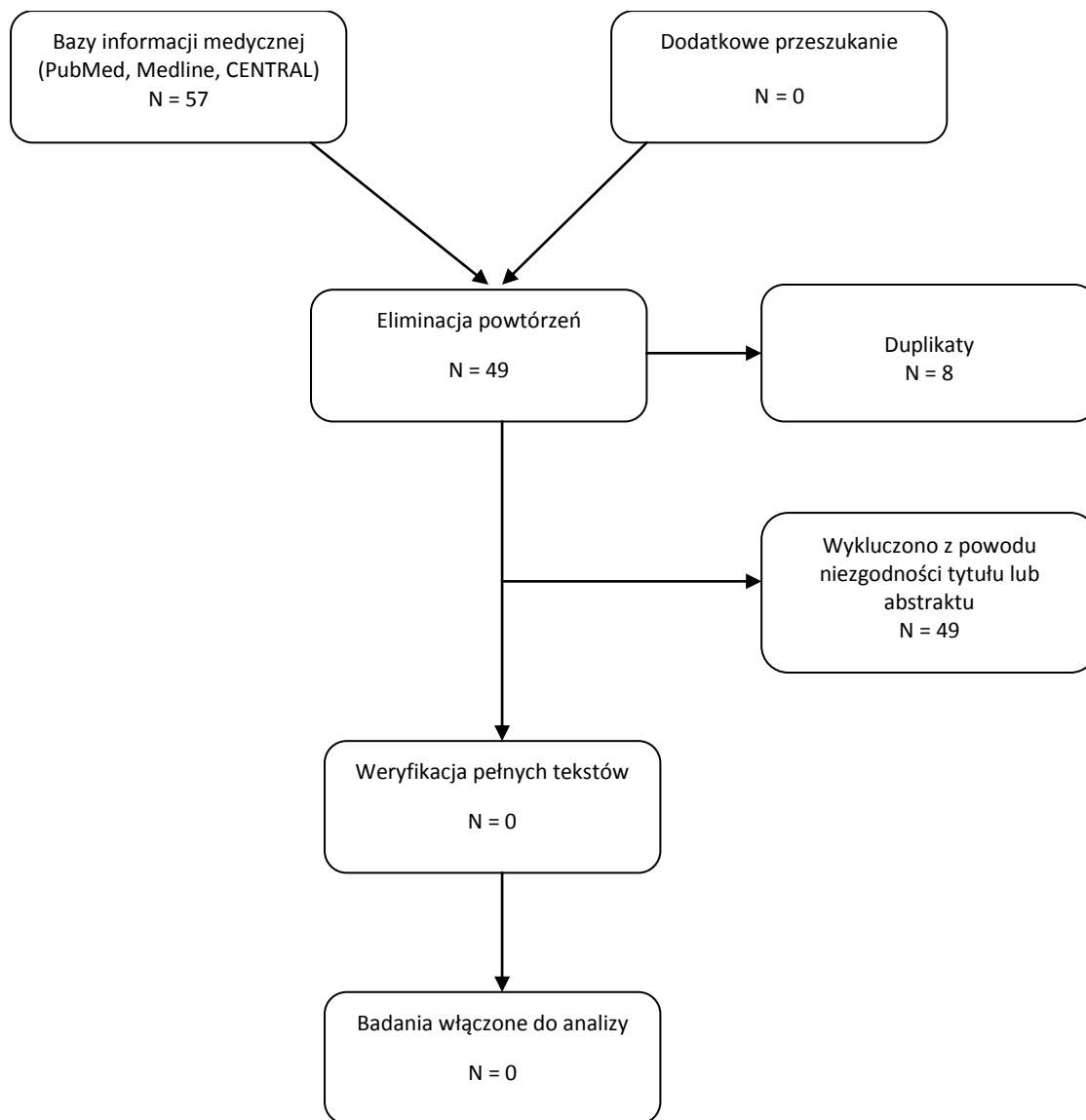
W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 49 artykułów i abstraktów (stan po eliminacji duplikatów) pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Na tym etapie nie zidentyfikowano dodatkowych badań pierwotnych.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania uzupełniającego oraz selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rysunek 4).

Rysunek 3.
Schemat selekcji opracowań wtórnych zgodnie z PRISMA (etap I)



Rysunek 4.
Schemat selekcji dodatkowych badań pierwotnych zgodnie z PRISMA (etap II)



6.2 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WTÓRNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

6.2.1 ZGB

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz niesystematycznego przeszukania sieci Internet odnaleziono jeden aktualny przegląd systematyczny, którego celem było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatami immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego w porównaniu z innymi formami terapii (w tym z plazmaferezą) w populacji pacjentów z ZGB. [71]

Zakwalifikowaną publikacją jest przegląd systematyczny (5/5 pkt. w skali Cooka, Tabela 26) przygotowany przez *Cochrane Collaboration* w 2012 roku.

*Tabela 26.
Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70]*

| Kryteria systematyczności wg Cooka | Hughes 2012 |
|--|-------------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze | TAK |
| Pełna strategia wyszukiwania | TAK |
| Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych | TAK |
| Krytyczna analiza włączonych badań | TAK |
| Prawidłowa jakościowa i /lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych | TAK |

Zaprezentowane szczegółowe kryteria włączenia do analizy dopuszczały kwalifikowanie badań randomizowanych, jak i z zastosowaniem pseudorandomizacji. Przeszukano bazy Medline, Embase oraz CENTRAL (15 sierpnia 2011), podjęto także próby kontaktów z autorami prac, w celu uzyskania danych nieopublikowanych. Autorzy poszukiwali badań oceniających IVIg w porównaniu z PLC, PE lub innymi terapiami immunomodulującymi. Kwalifikowano badania, prowadzone zarówno w populacji dorosłych, jak i wśród dzieci. Warunkiem włączenia do analizy było sprecyzowanie kryteriów diagnostycznych ZGB zastosowanych w poszczególnych badaniach.

Ostatecznie do analizy włączono 12 prac, w tym 7, w których zestawiono IVIg z PE. Analizę skuteczności dla tej grupy przedstawiono oddzielnie, podjęto się również przeprowadzenia metaanalizy.

Włączone do przeglądu badania cechowały się zróżnicowaną wiarygodnością metodologiczną. Najczęściej autorzy przeglądu zwracali uwagę na brak zaślepienia w badaniach.

W opracowaniu oceniano wcześniej zdefiniowane klinicznie istotne punkty końcowe, tj. zmianę stopnia niesprawności w skali Hughesa w 4 tyg. terapii (I-rzędowy pkt końcowy), a także odsetek pacjentów osiągających ≥ 1 pkt poprawy w 4 tyg. terapii, czas jaki upłynął od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czas jaki upłynął od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji, zgony, nawroty i fluktuacje w przebiegu choroby, działania niepożądane.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionego przeglądu systematycznego (Tabela 27).

Tabela 27.

Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE

| Badania wtórne | Oceniane interwencje | Metodyka | Odnalezione badania |
|------------------|-------------------------|--|--|
| Hughes 2012 [71] | IVIg vs PE ^a | <p>Populacja docelowa: ZGB</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/CCT</p> <p>Data odcięcia, przeszukane bazy danych: Medline, EMBASE, CENTRAL (15 sierpnia 2011)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa/iłościowa</p> | <p>Liczba badań włączonych: 7 (7 RCT)^b</p> <p>Liczba pacjentów: 623</p> |

a) Do przeglądu systematycznego włączono także badania porównujące IVIg z PLC oraz innymi terapiami immunomodulującymi.

b) Do przeglądu systematycznego włączono także 2 badania dotyczące porównania IVIg z leczeniem podtrzymującym, 2 badania porównujące skuteczność różnych dawek IVIG oraz jedno badanie dotyczące porównania IVIg z immunoabsorpcją. Autorzy przedstawili je oddzielnie i nie miały one wpływu na wnioskowanie nt. skuteczności IVIg w porównaniu z PE.

6.2.2 PZPD

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz niesystematycznego przeszukania sieci Internet odnaleziono jeden aktualny przegląd systematyczny, którego celem było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatami immunoglobuliny ludzkiej

normalnej do podania dożylnego w porównaniu z innymi formami terapii (w tym z plazmaferezą oraz GKS w terapii doustnej) w populacji pacjentów z PZPD. [72]

Zakwalifikowaną publikacją jest przegląd systematyczny (5/5 pkt. w skali Cooka, Tabela 28) przygotowany przez *Cochrane Collaboration* w 2013 roku.

Tabela 28.

Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70]

| Kryteria systematyczności wg Cooka | Eftimov 2013 |
|--|--------------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze | TAK |
| Pełna strategia wyszukiwania | TAK |
| Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych | TAK |
| Krytyczna analiza włączonych badań | TAK |
| Prawidłowa jakościowa i /lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych | TAK |

Zaprezentowane szczegółowe kryteria włączenia do analizy dopuszczały kwalifikowanie badań randomizowanych, jak i z zastosowaniem pseudorandomizacji. Przeszukano bazy Medline, Embase, CENTRAL (grudzień 2012 roku), podjęto także próby kontaktów z autorami prac, w celu uzyskania danych nieopublikowanych, dodatkowo przeszukano referencje odnalezionych prac, podręczniki, przeglądy niesystematyczne oraz doniesienia konferencyjne, rejestry badań klinicznych (ICTRP, *Current Controlled Trial*). Aktualne opracowanie jest aktualizacją przeglądu z 2009 roku, gdzie dodatkowo przeszukiwana była baza ISI (maj 2008 r.), jednak ze względu na brak dodatkowych rekordów otrzymywanych z tej bazy, autorzy aktualizacji zrezygnowali z dalszego korzystania z tego źródła informacji medycznej. Zastosowana strategia wyszukiwania została zaprezentowana w przeglądzie z 2009 r. [73]

Poszukiwano badań oceniających IVIg w porównaniu z PLC, PE lub GKS podawanymi dożylnie bądź doustnie. Warunkiem włączenia do analizy było sprecyzowanie kryteriów diagnostycznych PZPD zastosowanych w poszczególnych badaniach.

Ostatecznie do analizy włączono 8 prac, w tym jedną, w której zestawiono IVIg z PE oraz jedną dla porównania IVIg z dostutnymi GKS. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla tych grupy przedstawiono oddzielnie.

Włączone do przeglądu badania cechowały się dobrą wiarygodnością metodologiczną, przy czym były to badania zrealizowane w układzie skrzyżowanym (*cross-over*) z zachowaniem okresu wymywania (*wash-out*) między poszczególnymi fazami.

W opracowaniu oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, tj. zmianę stopnia niesprawności (w dowolnej skali) oraz bezpieczeństwo.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionego przeglądu systematycznego (Tabela 29).

Tabela 29.

Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE

| Badania wtórne | Oceniane interwencje | Metodyka | Odnalezione badania |
|---------------------|--|---|---|
| Eftimov 2013 | IVIg vs PE IVIg vs GKS ^a | <p>Populacja docelowa: PZPD</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT/CCT</p> <p>Data odcięcia, przeszukane bazy danych: Medline, EMBASE, CENTRAL (grudzień 2012); ISI (2008); referencje odnalezionych prac, podręczniki, przeglądy niesystematyczne oraz doniesienia konferencyjne, ICTRP, Current Controlled Trial (bd)</p> <p>Analiza danych: Jakościowa</p> | <p>Liczba badań włączonych: 2 (2 RCT)^b</p> <p>Liczba pacjentów: 52</p> |

a) Do przeglądu systematycznego włączono także badania porównujące IVIg z PLC oraz GKS w podaniu dożylnym.

b) Do przeglądu systematycznego włączono także 5 badań dotyczących porównania IVIg z PLC, oraz jedno badanie dla porównania IVIg z GKS podawanymi dożylnie. Autorzy przedstawili je oddzielnie i nie miały one wpływu na wnioskowanie nt. skuteczności IVIg w porównaniu z PE lub GKS w podaniu doustnym.

7 ANALIZA KLINICZNA W OPARCIU O WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

7.1 ZGB

Autorzy opracowania Hughes 2012 odnaleźli 7 badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla porównania IVIg z PE w populacji chorych z ZGB. Przeprowadzone przeszukanie aktualizacyjne nie pozwoliło na odnalezienie dodatkowych badań pierwotnych. W świetle powyższego, analizę oparto na wynikach prezentowanych w w/w przeglądzie.

Do opracowania zakwalifikowano prace:

- Bril 1996 [74],
- Diener 2001 [75],
- El-Bayoumi 2011 [76],
- Nomura 2001 [77],
- PSGBS (1997) [17],
- van der Meche 1992 [78],
- Wang 2001 [79].

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.2.1).

7.1.1 Ocena stopnia niesprawności

Zmiana stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji oceniana była w 5 badaniach. Do oceny niesprawności we wszystkich pracach stosowano oryginalną lub zmodyfikowaną skalę Hughesa, co umożliwiło przeprowadzenie kumulacji ilościowej. Wynik metaanalizy (536 pacjentów), wskazuje, iż obie metody cechują się podobną skutecznością w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego (IVIg vs PE: WMD = -0,02 [-0,25; 0,20], p = 0,83) (Tabela 30).

Tabela 30.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVIg | | PE | | MD [95% CI] |
|--------------------|------------|------|--------------------------|----|-------------------------|--------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Bril 1996 | 4 | 26 | -1 (1,32) ^a | 18 | -1,2 (1,5) ^a | 0,20 [-0,59; 0,99] |
| Diener 2001 | 4 | 20 | -1,2 (1,32) ^a | 21 | -1,3 (1,5) ^a | 0,10 [-0,76; 0,96] |

| Badanie | OB. [tyg.] | IVlg | | PE | | MD [95% CI] |
|--------------------|------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------------------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Nomura 2001 | | 23 | -1 (1) | 24 | -1,4 (1,5) | 0,40 [-0,33; 1,13] |
| PSGBS 1997 | | 130 | -0,8 (1,3) | 121 | -0,9 (1,3) | 0,10 [-0,22; 0,42] |
| van der Meche 1992 | | 74 | -0,86 (1,32) | 73 | -0,37 (1,33) | -0,49 [-0,92; -0,06] |
| Metaanaliza | 4 | 273 | - | 263 | - | WMD = -0,02 [-0,25; 0,20] |

Grade: średni;

Wynik ujemny wskazuje na poprawę sprawności.

a) Autorzy przeglądu zdecydowali się na samodzielne uzupełnienie wartości SD w badaniach, gdzie dane te nie były dostępne, najwyższymi wartościami z pozostałych włączonych prac.

W przeglądzie dokonano także kumulacji ilościowej wyników dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie niesprawności o co najmniej 1 stopień po 4 tyg. od randomizacji (6 badań, 567 pacjentów łącznie), co w opinii autorów było alternatywną metodą oceny skuteczności ocenianych interwencji. Podobnie jak w przypadku średniej zmiany stopnia niesprawności, kumulacja ilościowa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVlg i PE w analizowanym obszarze (RR = 1,08 [0,94; 1,23]).

Tabela 31.

Wyniki porównania IVlg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVlg n/N (%) | PE n/N (%) | RR [95% CI] |
|--------------------|------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| Bril 1996 | | 18/26 (69%) | 11/18 (61%) | 1,13 [0,72; 1,77] |
| Diener 2001 | | 16/20 (80%) | 15/21 (71%) | 1,12 [0,79; 1,59] |
| El-Bayoumi 2011 | | 18/20 (90%) | 20/21 (95%) | 0,94 [0,79; 1,13] |
| Nomura 2001 | 4 | 14/23 (61%) | 13/20 (65%) | 0,94 [0,59; 1,48] |
| PSGBS 1997 | | 72/130 (55%) | 70/121 (58%) | 0,96 [0,77; 1,19] |
| van der Meche 1992 | | 39/74 (53%) | 25/73 (34%) | 1,54 [1,05; 2,26] |
| Metaanaliza | 4 | 177/293 (60%) | 154/274 (56%) | 1,08 [0,94; 1,23] |

Grade: średni

7.1.2 Czas do osiągnięcia określonego poziomu sprawności

Mediana czasu, jaki upłynął od randomizacji do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia raportowana w 2 badaniach, nie wskazuje na istnienie różnic istotnych statystycznie pomiędzy IVlg

a PE (51–55 vs 49–69 dni). Ze względu na sposób raportowania danych w opinii autorów nie można było przeprowadzić kumulacji ilościowej, która potwierdziłaby to wnioskowanie. Czas od rozpoczęcia leczenia do odzyskania sprawności manualnej (oceniony w badaniu Brill 1996) był natomiast krótszy w grupie IVIg w porównaniu z PE, przy czym różnica ta nie była statystycznie istotna. (Tabela 32).

Tabela 32

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do osiągnięcia określonego poziomu sprawności (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | Definicja | IVIg | | PE | | MD [95% CI] |
|---------------------------|---|------|------------------|----|------------------|-------------|
| | | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | |
| Brill 1996 | Odzyskanie sprawności manualnej | bd | 65 [bd] | bd | 90 [bd] | NS |
| PSGBS 1997 | Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy | bd | 51 [39; 74] | bd | 49 [29; 68] | NS |
| van der Meche 1992 | | 74 | 55 [30; 70] | 73 | 69 [55; 97] | NS |

7.1.3 Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji

Mediana czasu, jaki upłynął do zaprzestania mechanicznej wentylacji nie wskazuje na istnienie różnic istotnych statystycznie pomiędzy IVIg a PE w analizowanym obszarze (26–27 vs 29–34 dni) (Tabela 33). W analizie uwzględniono tylko pacjentów, którzy w trakcie trwania badania wymagali sztucznej wentylacji.

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego podano również w badaniu Diener 2001. Ze względu na to, iż jedynie 3 pacjentów w każdej z grup wymagało podłączenia do respiratora wyniki podano dla każdego pacjenta oddzielnie. Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji wynosił w grupie IVIg: 9, 34 oraz 142 dni, zaś w grupie PE odpowiednio: 6, 30 oraz 64 dni. Analizy statystycznej nie przeprowadzono.

Tabela 33.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do zaprzestania mechanicznej wentylacji (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | IVIg | | PE | | MD [95% CI] |
|---------------------------|------|------------------|----|------------------|-------------|
| | N | Mediana [95% CI] | N | Mediana [95% CI] | |
| PSGBS 1997 | 44 | 26 [18,4; 38,2] | 40 | 29 [19,1; 45,9] | bd |
| van der Meche 1992 | 29 | 27 [13; 97] | 34 | 34 [12; 97] | bd |

7.1.4 Nawrót choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia

Nawrót choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia (wg definicji: okres pogorszenia stanu pacjenta trwający co najmniej 7 dni, po którym następuje co najmniej 7 dniowy okres poprawy) raportowano łącznie u 12 pacjentów przyjmujących IVIg oraz u 13 poddanych PE. Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazuje na brak różnic między ocenianymi interwencjami w analizowanym obszarze. Autorzy opracowania zauważają jednocześnie, iż w pozostałych badaniach nie ma wzmianki nt. nawrotów czy fluktuacji, nie ma jednak pewności, iż nie wystąpiły, gdyż w pracach tych nie był to zdefiniowany punkt końcowy.

Tabela 34.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [mies.] | IVIg n/N (%) | PE n/N (%) | RR [95% CI] |
|--------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------|
| Nomura 2001 | 3 | 0/23 | 0/24 | ND |
| PSGBS 1997 | 12 | 4/130 (3%) | 7/121 (6%) | 0,53 [0,16; 1,77] |
| van der Meche 1992 | 6 | 8/74 (11%) | 6/73 (8%) | 1,32 [0,48; 3,60] |
| Metaanaliza | 3–12 | 12/227 (5%) | 13/218 (6%) | 0,89 [0,42; 1,89] |

Grade: niski

7.1.5 Zgon

Informację o zgonach podano we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu Hughes 2012. łącznie odnotowano 7 zgonów w grupie pacjentów stosujących IVIg (n = 316) oraz 9 zgonów w grupie chorych leczonych za pomocą PE (n = 307). W przeprowadzonej metaanalizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu, przy czym autorzy podkreślają, iż w analizie uwzględniono wszystkie badania bez względu na okres obserwacji (od 3 mies. w badaniu Nomura 2001 do 12 mies. w badaniu Brill 1996, Diener 2001, PSGBS 1997) (Tabela 35).

Tabela 35.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [mies.] | IVIg n/N (%) | PE n/N (%) | RR [95% CI] |
|------------|-------------|-----------------|---------------|-------------|
| Brill 1996 | 12 | 0/26 | 0/24 | ND |

| Badanie | OB. [mies.] | IVIg | PE | RR [95% CI] |
|--------------------|-------------|------------|------------|-------------------|
| Diener 2001 | 12 | 0/23 | 1/26 (4%) | 0,38 [0,02; 8,78] |
| El-Bayoumi 2011 | bd | 0/20 | 0/21 | ND |
| Nomura 2001 | 3 | 0/23 | 1/24 (4%) | 0,35 [0,01; 8,11] |
| PSGBS 1997 | 12 | 6/130 (5%) | 5/121 (4) | 1,12 [0,35; 3,57] |
| van der Meche 1992 | 6 | 1/74 (1%) | 2/73 (3) | 0,49 [0,05; 5,32] |
| Wang 2001 | bd | 0/20 | 0/18 | ND |
| Metaanaliza | 3–12 | 7/316 (2%) | 9/307 (3%) | 0,78 [0,31; 1,95] |

Grade: niski

7.1.6 Zdarzenia niepożądane

Autorzy przeglądu Hughes 2012 wskazują, iż definicje zdarzeń niepożądanych różniły się pomiędzy zakwalifikowanym badaniami, zdecydowano jednak o przeprowadzeniu analizy ilościowej. Wynik metaanalizy wskazuje, iż ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było niższe w grupie IVIg w porównaniu z ramieniem PE, aczkolwiek nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (RR = 0,84 [0,54; 1,30]) (Tabela 36).

Tabela 36.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [mies.] | IVIg | PE | RR [95% CI] |
|---------------------------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | |
| Diener 2001 | 12 | 12/23 (52%) | 14/26 (54%) | 0,97 [0,57; 1,64] |
| El-Bayoumi 2011 | bd | 0/20 | 0/21 | ND |
| Nomura 2001 | 3 | 5/23 (22%) | 7/24 (30%) | 0,75 [0,28; 2,02] |
| PSGBS 1997 | 12 | 6/130 (5%) | 8/121 (7%) | 0,70 [0,25; 1,95] |
| Metaanaliza | 3–12 | 23/196 (12%) | 29/192 (15%) | 0,84 [0,54; 1,30] |
| Van der Meche 1992 | 6 | 5/74 (7%) ^a | 16/73 (22%) ^a | 0,31 [0,12; 0,80] |

Grade: średni

a) Pacjenci doświadczający więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego.

W badaniu Van der Meche 1992 zaobserwowano 49 zdarzeń w grupie IVIg oraz 68 w grupie PE, przy czym 5 pacjentów z grupy IVIg oraz 16 z grupy PE doświadczyło więcej niż jednego działania niepożądanego, co wskazuje na korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii IVIg (RR = 0,31 [0,12;

0,80]) (Tabela 36). W badaniu Brill 1996 odnotowano natomiast wystąpienie 5 komplikacji wśród 26 pacjentów przyjmujących IVIg oraz 19 zdarzeń niepożądanych wśród 18 chorych poddanych PE ($p = 0,07$).

U pacjentów z ramienia IVIg obserwowano takie działania niepożądane jak: niedociśnienie, bezdech, gorączkę, krew w moczu oraz istotnie statystycznie zwiększony poziom aktywności enzymu wątrobowego ALT. Nie podano natomiast szczegółów na temat profilu bezpieczeństwa PE. (dane wg badania van der Meche 1992).

7.1.7 Przerwanie leczenia

W przeglądzie Hughes 2012 dokonano także oceny ryzyka przerwania leczenia, co w opinii autorów może obrazować łatwość oraz przystępność terapii z perspektywy pacjenta.

W dwóch największych pracach odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli terapii wg harmonogramu zaplanowanego w protokole, był numerycznie większy w grupie PE niż w grupie stosującej IVIg. W metaanalizie wykazano, że ukończenie terapii IVIg według zaleconego schematu jest bardziej prawdopodobne, niż ukończenie leczenia PE (Tabela 37).

Tabela 37.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [mies.] | IVIg n/N (%) | PE n/N (%) | RR [95% CI] |
|--------------------|-------------|-----------------|---------------|--------------------------|
| Brill 1996 | 12 | 0/26 | 0/24 | ND |
| Nomura 2001 | 3 | 1/23 (4%) | 1/24 (4%) | 1,04 [0,07; 15,72] |
| PSGBS 1997 | 12 | 3/130 (2%) | 18/121 (15%) | 0,16 [0,05; 0,51] |
| Van der Meche 1992 | 6 | 0/74 | 12/73 (16%) | 0,04 [0,00; 0,65] |
| Metaanaliza | 3–12 | 4/253 (2%) | 31/242 (13%) | 0,14 [0,05; 0,36] |

Grade: wysoki

7.2 PZPD

Autorzy opracowania Eftimov 2013 odnaleźli po jednym badaniu pierwotnym spełniającym kryteria włączenia do przeglądu odpowiednio dla porównania IVIg z PE oraz IVIg z GKS, w populacji chorych z PZPD. W ramach przeszukania aktualizacyjnego nie odnaleziono innych badań pierwotnych. W świetle powyższego, analizę oparto na oryginalnych wynikach przeglądu.

Do opracowania zakwalifikowano prace:

- Dyck 1994 (porównanie IVIg z PE) [80],
- Hughes 2001 (porównanie IVIg z GKS) [81]

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.2.2).

7.2.1 Porównanie IVIg vs PE

7.2.1.1 Ocena stopnia niesprawności

W skrzyżowanym badaniu Dyck 1994 wśród pacjentów, którzy ukończyli całe badanie (n = 17; łącznie przeprowadzono 15 PE i 17 infuzji IVIg), średnia zmiana sprawności oceniana po 6 tyg. każdej z terapii nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami. Różnic nie zaobserwowano również w przypadku oceny samego komponentu dotyczącego osłabienia mięśni (Tabela 38).

Tabela 38.

Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia (dane z przeglądu Hughes 2012)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVIg | | PE | | MD [95% CI] |
|--|------------|------|--------------|----|--------------|--------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Ocena sprawności w skali NDS | | | | | | |
| Dyck 1994 | 6 | 17 | -36,1 (32) | 17 | -38,3 (34,6) | 0,06 [-0,63; 0,76] |
| Ocena komponenty skali NDS określającej osłabienie mięśni | | | | | | |
| Dyck 1994 | 6 | 17 | -31,4 (31,5) | 17 | -33,4 (29,5) | NS |

Grade: średni

NDS, Neurological Disability Scale.

Wynik ujemny wskazuje na poprawę sprawności.

7.2.1.2 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Dyck 1994, w czasie podawania PE odnotowano pojedyncze problemy z cewnikiem naczyniowym oraz inne niegroźne działania niepożądane takie jak: mdłości, wysypkę oraz uczucie pustki w głowie. W czasie przyjmowania IVIg nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, nie podano jednak dodatkowych informacji na temat innych potencjalnych zdarzeń.

7.2.2 Porównanie IVIg vs prednizolon

7.2.2.1 Ocena stopnia niesprawności

Wyniki skrzyżowanego badania Hughes 2001, wskazują, iż obie metody cechują się podobną skutecznością w odniesieniu do poprawy sprawności ocenianej w skali INCAT wśród pacjentów z PZPD, zarówno w 2, jak i 6 tyg. leczenia (w analizie tego punktu końcowego uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli całe badanie). Dodatkowa analiza danych raportowanych przed przejściem pacjentów do alternatywnego ramienia wskazuje na podobną zależność. (Tabela 39).

Tabela 39.

Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 2 i 6 tyg. leczenia wg skali INCAT (dane z przeglądu Eftimov 2013)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVIg | | Prednizolon | | MD [95% CI] |
|--|---------------|------|--------------|-------------|--------------|---------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| Analiza z uwzględnieniem pacjentów, którzy ukończyli całe badanie | | | | | | |
| Hughes 2001 | 2 | 24 | -0,71 (1,27) | 24 | -0,58 (0,93) | -0,13 [-0,76; 0,5] |
| | 6 | 24 | -0,71 (1,19) | 24 | -0,62 (1,53) | -0,09 [-0,87; 0,69] |
| Analiza z uwzględnieniem danych sprzed przejścia pacjentów do alternatywnego ramienia | | | | | | |
| Hughes 2001 | 2 | 15 | -1,24 (1,75) | 17 | -0,53 (0,74) | -0,71 [-1,47; 0,05] |

Grade: Niski

Wynik ujemny wskazuje na poprawę sprawności.

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie niesprawności o co najmniej 1 stopień w skali INCAT (w 4 tyg. leczenia, etap przed skrzyżowaniem) lub w skali mRS (w 6 tyg. leczenia, etap przed skrzyżowaniem) nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami, choć wartości numeryczne były nieznacznie większe w grupie pacjentów przyjmujących prednizolon w porównaniu grupą przyjmującą IVIg (Tabela 40).

Tabela 40.

Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień, etap przed skrzyżowaniem (dane z przeglądu Eftimov 2013)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVIg | Prednizolon | RR [95% CI] |
|---------------------------------------|---------------|------------|-------------|-------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | |
| Ocena sprawności w skali INCAT | | | | |
| Hughes 2001 | 4 | 9/16 (56%) | 8/13 (62%) | 0,91 [0,50; 1,68] |

| Badanie | OB. | IVIg | Prednizolon | RR [95% CI] |
|-------------------------------------|-----|------------|-------------|-------------------|
| Ocena sprawności w skali mRS | | | | |
| Hughes 2001 | 6 | 7/17 (41%) | 6/14 (43%) | 0,96 [0,42; 2,20] |

W badaniu Hughes 2001 oceniono także stopień duszności w skali MRC (*Medical Research Council*), przy czym i w tym przypadku nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 41).

Tabela 41.

Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do oceny stopnia nasilenia duszności MRC (dane z przeglądu Eftimov 2013)

| Badanie | OB. [tyg.] | IVIg | | Prednizolon | | MD [95% CI] |
|--------------------|---------------|----------------|--------------|----------------|--------------|--------------------|
| | | N ^a | Średnia (SD) | N ^b | Średnia (SD) | |
| Hughes 2001 | 6 | 23 | -2,3 (3,2) | 23 | -1,8 (3,2) | -0,5 [-2,35; 1,35] |

a) Liczba infuzji;

b) Liczba kursów prednizolonu.

7.2.2.2 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Hughes 2001 32 pacjentom podano łącznie 30 iniekcji IVIg oraz 27 kursów prednizolonu. W trakcie 18 podań IVIg (60%) oraz 11 kursów leczenia prednizolonem (41%) odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, różnica jednak nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (RR = 1,47 [0,86; 2,53]) (Tabela 42). Najczęściej raportowano: bóle głowy, niestrawności, gorączkę, wysypkę, niedociśnienie, wystąpił także przypadek psychozy, jednak w przeglądzie Eftimov 2013 nie sprecyzowano, w której z grup.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 3 pacjentów, u dwóch w czasie terapii prednizolem, zaś u jednego w czasie przyjmowania IVIg. Analiza ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (RR = 0,45 [0,04; 4,69]) (Tabela 42).

Tabela 42.

Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Eftimov 2013)

| Badanie | Punkt końcowy | Liczba infuzji IVIg | Liczba kursów prednizolonu | RR [95% CI] |
|---------|---------------|---------------------|----------------------------|-------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | |

| Badanie | Punkt końcowy | Liczba infuzji IVIg | Liczba kursów prednizolonu | RR [95% CI] |
|-------------|---------------|---------------------|----------------------------|-------------------|
| Hughes 2001 | AE ogółem | 18/30 (60%) | 11/27 (41%) | 1,47 [0,86; 2,53] |
| | SAE | 1/30 (3%) | 2/27 (7%) | 0,45 [0,04; 4,69] |

8 POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1 IVIg

Poza analizą zdarzeń i działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Odnalezione dokumenty dotyczą ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz hemolizy u pacjentów przyjmujących leki z omawianej grupy.

Epizody zakrzepowo-zatorowe

W komunikatach opublikowanych na stronach FDA i EMA, odnaleziono informację z 2010 roku o czasowym zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatów Octagam (IVIg), co spowodowane było wysoką liczbą zgłoszeń poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów przyjmujących ten lek. Przeprowadzone badania wykazały, iż główną przyczyną tych epizodów była niespodziewana w produkcie obecność enzymów biorących udział w procesie krzepnięcia krwi (czynnik XIa oraz kalikreina). Producent podjął niezbędne działania w celu zmodyfikowania procesu produkcyjnego i wyeliminowania zagrożenia, oraz zobowiązany został przez EMA do przeprowadzenia badań dotyczących bezpieczeństwa po ponownym wprowadzeniu do obrotu. [82–84] Aktualnie lek Octagam dostępny, jest zarówno w USA, jak i w Europie. [83, 84]

W 2013 roku, agencja FDA, nakazała dodatkowo, aby na ulotkach/opakowaniach preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej (w tym do podania dożylnego), umieścić specjalne ostrzeżenie (*black box warning*), uprzedzające, że stosowanie preparatów z tej grupy leków może wiązać się z wystąpieniem epizodów zakrzepowych. [85]

Hemoliza

Na stronie FDA, odnaleziono informację, iż na ulotce/opakowaniu leku Privigen (IVIg) zostało umieszczone specjalne ostrzeżenie (*black box warning*), uprzedzające, że stosowanie leku może być przyczyną wystąpienia ciężkich zaburzeń czynności nerek lub zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, co najprawdopodobniej wywołane jest reakcją hemolityczną mogącą pojawić się po podaniu leku. Według agencji ryzyko hemolizy wzrasta w przypadku zastosowania wysokiej dawki preparatu (najczęściej wykorzystywanej poza wskazaniem rejestracyjnym) oraz u pacjentów z grupą krwi inną niż 0 lub w stanach zapalnych. Jednocześnie wydano zalecenie monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie leczenia pod kątem objawów hemolizy, głównie poprzez kontrolę hematokrytu i/lub poziomu hemoglobiny przed i w trakcie infuzji oraz w okresie 36–96 godzin po infuzji. [86] Ponadprzeciętną liczbę zgłaszanych przypadków hemolizy, odnotowała także EMA, która podczas procedury odnowienia dopuszczenia do obrotu dla preparatu Privigen, zaleciła producentowi preparatu dalsze badania w poszukiwaniu czynników ryzyka wystąpienia hemolizy. [87]

8.2 GKS

Ze względu na wyjątkowo krótki okres podawania GKS w zakwalifikowanych do analizy klinicznej badaniach (6 tyg.), a przez to brak możliwości oceny długoterminowego bezpieczeństwa GKS, autorzy zdecydowali o dodatkowym przeszukaniu baz informacji medycznej w poszukiwaniu przeglądów systematycznych, które pozwoliłyby na ocenę profilu bezpieczeństwa GKS przyjmowanych doustnie w dłuższym okresie czasu, który odpowiadałby aktualnej praktyce klinicznej.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (5/5 pkt w skali Cooka, szczegółową ocenę przedstawiono w Rozdz. 15.3), którego celem było dokonanie oceny profilu bezpieczeństwa GKS podawanych doustnie w dawce ≤ 30 mg/dzień (prednizolon, lub odpowiednik) przez okres >3 mies. w populacji pacjentów z chorobami o charakterze zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna, nieswoiste zapalenie jelit). Do analizy włączono 28 badań. Wyniki przeprowadzonej kumulacji ilościowej wskazują, iż częstość występowania AE w tak zdefiniowanej populacji wynosi 150 zdarzeń na 100 pacjento-lat. Do najczęściej raportowanych AE należały zaburzenia psychiczne i behawioralne (psychoza, zaburzenia nastroju), zaburzenia układu pokarmowego (zapalenie trzustki, choroba wrzodowa) oraz dermatologiczne (atrofia skóry, trądzik, owłosienie patologiczne, łysienie) (Tabela 43). [88]

Tabela 43.

Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych przy przewlekłym leczeniu GKS w chorobach o charakterze zapalnym [88]

| Punkt końcowy | Częstość zdarzeń niepożądanych (n/pacjentów/100 lat [95% CI]) |
|--|---|
| AE ogółem | 150 [132; 169] |
| Zaburzenia psychiczne i behawioralne (psychoza, zaburzenia nastroju) | 25 [15; 34] |
| Zaburzenia układu pokarmowego (zapalenie trzustki, choroba wrzodowa) | 19 [14; 24] |
| Zaburzenia dermatologiczne (atrofia skóry, trądzik, owłosienie patologiczne, łysienie) | 15 [10; 20] |
| Zaburzenia neurologiczne (ból głowy, zawroty układowe i nieukładowe, szum w uszach) | 12 [6; 19] |
| Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego (osteoporoza, martwica kości, ból mięśniowe) | 12 [7; 17] |
| Infekcje (wirusowe, bakteryjne, infekcje skóry) | 12 [8; 16] |
| Zaburzenia hormonalne i metaboliczne (cukrzyca, wzrost masy ciała, zahamowanie sekrecji hormonów płciowych) | 11 [7; 14] |
| Zaburzenia sercowo-naczyniowe (dyslipidemia, miażdżyca, zaburzenia poziomu elektrolitów, nadciśnienie, zaburzenia pracy nerek i/lub serca, rozwój innych chorób naczyniowych) | 8 [5; 11] |
| Zaburzenia okulistyczne (zaćma, jaskra) | 3 [2; 4] |

9 WNIOSKI KOŃCOWE

9.1 ZGB

Wyniki przedstawionej analizy klinicznej, przygotowanej w oparciu o przegląd systematyczny Hughes 2012, nie wskazują na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg a PE w odniesieniu, zarówno do zmniejszenia stopnia niesprawności, jak i czasu potrzebnego do rekonwalescencji (Tabela 44).

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż IVIg jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów oraz bezpiecznym. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie IVIg było numerycznie niższe w każdym z analizowanych badań, przy czym brak istotności statystycznej wyników otrzymanych po przeprowadzeniu kumulacji ilościowej, wskazuje, iż interwencje charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa ze wskazaniem na IVIg, gdyż ukończenie terapii IVIg według zaleconego schematu jest istotnie statystycznie bardziej prawdopodobne, niż ukończenie leczenia PE (Tabela 44).

Tabela 44.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania IVIg vs PE w populacji z ZGB

| Punkt końcowy | N pacjentów (badań) | Miara efektu [95% CI] | GRADE |
|---|---------------------|---------------------------|---|
| Zmiana stopnia niesprawności w 4 tyg. po randomizacji wg skali Hughesa | 536 (5) | WMD = -0,02 [-0,25; 0,20] | Umiarkowany (brak zaślepienia w badaniach) |
| Zmniejszenie niesprawności o ≥ 1 stopień wg skali Hughesa w 4 tyg. po randomizacji | 567 (6) | RR = 1,08 [0,94; 1,23] | Umiarkowany (brak zaślepienia w badaniach) |
| Nawrót choroby lub fluktuacje w przebiegu leczenia | 445 (3) | RR = 0,89 [0,42; 1,89] | Niski (mała precyzja wyniku: 95% CI nie wyklucza 50% wzrostu ryzyka) |
| Zgon | 623 (7) | RR = 0,78 [0,31; 1,95] | Niski (zróżnicowany okres obserwacji: 3–12 mies.; mała precyzja wyniku: 95% CI nie wyklucza 50% wzrostu ryzyka) |
| Zdarzenia niepożądane | 388 (4) | RR = 0,84 [0,54; 1,30] | Umiarkowany (brak zaślepienia w badaniach) |

| Punkt końcowy | N pacjentów (badań) | Miara efektu [95% CI] | GRADE |
|---------------------------|---------------------|------------------------|--------|
| Ryzyko przerwania terapii | 498 (4) | RR = 0,14 [0,05; 0,36] | Wysoki |

9.2 PZPD

Wyniki przedstawionej analizy klinicznej, przygotowanej w oparciu o przegląd systematyczny Eftimov 2013, nie wskazują na istnienie istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy IVIg a PE oraz pomiędzy IVIg a doustnymi GKS (w krótkim okresie interwencji) w odniesieniu do zmniejszenia stopnia niesprawności (oceny dokonano z użyciem różnych skal i testów) (Tabela 45).

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, iż IVIg jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. W analizowanych badaniach, w krótkim okresie interwencji, z podobną częstością obserwowano u pacjentów wystąpienie działań niepożądanych. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa, wykazała jednak, iż długoterminowe (>3 mies.) przyjmowanie GKS cechuje się nieakceptowanym profilem bezpieczeństwa i prowadzi do wystąpienia poważnych i nieuniknionych działań niepożądanych (Tabela 45).

Tabela 45.

Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania IVIg vs PE oraz IVIg vs doustne GKS w populacji z PZPD

| Punkt końcowy | N pacjentów (badań) | Miara efektu [95% CI] | GRADE |
|---|---------------------|--------------------------|--|
| IVIg vs PE | | | |
| Zmiana stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia w skali NDS | 32 ^a (1) | MD = 0,06 [-0,63; 0,76] | Umiarkowany (wyniki z pojedynczego, stosunkowo małego badania) |
| IVIg vs doustne GKS | | | |
| Zmiana stopnia niesprawności w skali INCAT w 2 tyg. leczenia | 32 ^b (1) | MD = -0,71 [-1,47; 0,05] | Niski |
| Zmniejszenie niesprawności o ≥ 1 stopień w skali INCAT w 4 tyg. leczenia | 29 (1) | RR = 0,91 [0,50; 1,68] | Niski |

| Punkt końcowy | N pacjentów (badań) | Miara efektu [95% CI] | GRADE |
|---|---------------------|--|-------------|
| Zmniejszenie niesprawności o ≥ 1 stopień w skali mRS w 6 tyg. leczenia | 31 (1) | RR = 0,96 [0,42; 2,20] | Niski |
| Zmiana stopnia nasilenia duszności MRC | 46 ^b (1) | MD = -0,5 [-2,35; 1,35] | Niski |
| Zdarzenia niepożądane (w krótkim okresie interwencji) | 57 ^c (1) | RR = 1,47 [0,86; 2,53] | Niski |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (w krótkim okresie interwencji) | 57 ^c (1) | RR = 0,45 [0,04; 4,69] | Umiarkowany |
| Zdarzenia niepożądane (w długim okresie interwencji) | 2382 (28) | Częstość 150 [132; 169] zdarzeń na 100 pacjento-lat | Wysoki |

a) Analiza dotyczy 17 pacjentów, którym podano 17 infuzji IVIg oraz przeprowadzono 15 zabiegów PE (n = 32),

b) Analiza dotyczy 23 infuzji IVIg oraz 23 kursów prednizolonu – liczba pacjentów nieznana,

c) Analiza dotyczy 32 pacjentów, u których przeprowadzono 30 infuzji IVIg oraz podano 27 kursów prednizolonu (n = 57).

10 OGRANICZENIA

- Niewielka liczba badań oraz liczebność prób w badaniach w populacji z PZPD.
W badaniu Dyck 1994 wzięło udział 19, zaś w badaniu Hughes 2001 32 pacjentów, co mogło wpłynąć na brak możliwości wykazania znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Należy jednak pamiętać, iż schorzenie to należy do chorób rzadkich i włączenie większej ilości pacjentów może być utrudnione.
- Stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniach w populacji z PZPD i niespotykane schematy podawania:
 - OI: 6 tyg.;
 - w badaniu Hughes 2001 IVIg podany jednorazowo;
 - w badaniu Dyck 1994 IVIg podany w bardzo małej dawce.Należy pamiętać, iż PZPD przyjmuje bardzo często charakter postępujący i kluczowe jest długoterminowe leczenie z odpowiednim dostosowaniem dawkowania leków, co uzależnione jest od potrzeb pacjenta. W odnalezionych badaniach RCT nie było możliwości zaobserwowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji.
- Stosowanie różnych skal (lub różnych ich nazw i opisów) do oceny niesprawności, brak standaryzacji pomiarów.
- W większości przypadków brak analizy wyników przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia (ITT).
- Raportowanie danych wyjściowych w badaniach, ale bez przedstawienia wyników analizy dotyczącej równomiernego rozłożenia czynników zakłócających.
- Niepełne raportowanie danych w części badań oraz brak analizy statystycznej.

11 DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej było określenie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego (IVIg) w populacji pacjentów z ZGB oraz PZPD. Komparatorami dla IVIg w przypadku ZGB była plazmafereza (PE), natomiast w przypadku PZPD glikokortykosteroidy (GKS) do podania doustnego oraz PE.

W obu wskazaniach analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny wykonany zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* [89], aktualnymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM [58] oraz zgodnie z minimalnymi wymogami dla analiz oceny technologii medycznych określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [90]. W pierwszym etapie przeszukaniem systematycznym opracowań wtórnych objęto najważniejsze bazy informacji medycznej (Medline, EMBASE, *Cochrane Library*) oraz bazę CRD. Odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (5 pkt w skali Cooka) opracowane przez *Cochrane Collaboration* (Hughes 2012 [71]. Eftimov 2013 [72]). Autorzy niniejszej analizy zdecydowali się wykorzystać dostępne przeglądy i przeprowadzić ich aktualizację. Przeszukanie aktualizacyjne nie wskazało jednak na istnienie nowych, nieopisanych wcześniej badań, w związku z czym analizę oparto na wynikach prezentowanych w w/w przeglądach.

Odnaleziono 7 badań randomizowanych (RCT) ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE w leczeniu pacjentów z ZGB. Badania charakteryzowały się stosunkowo niską jakością metodologiczną (1–3 pkt w skali Jadad). Łącznie w badaniach uczestniczyło 623 pacjentów. W większości prac kryteria włączenia zakładały udział, zarówno osób dorosłych, jak i dzieci o stopniu niesprawności ≥ 2 w skali Hughesa. W jednym badaniu (El-Bayoumi 2011), kwalifikowano natomiast pacjentów, którzy byli wyjściowo bardziej obciążeni tj. wymagali wentylacji mechanicznej (5 pkt wg skali Hughesa).

Wyniki odnalezionych RCTs oraz przeprowadzona kumulacja ilościowa wskazują, iż zarówno IVIg jak i PE charakteryzują się porównywalną skutecznością w odniesieniu, zarówno do zmniejszenia stopnia niesprawności, jak i czasu potrzebnego do rekonwalescencji (m.in. czasu niezbędnego do odzyskania sprawności manualnej czy zdolności samodzielnego poruszania się) W większości badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tak zdefiniowanych obszarach. Jest to zgodne z wynikami prospektywnego badania obserwacyjnego (Ravasio 1995), w którym mimo

widocznego trendu faworyzującego podanie IVIg względem PE w odniesieniu do odsetka pacjentów z całkowitym ustąpieniem objawów ZGB w 4 tyg. od podania leku (25% vs 11% pacjentów), badacze wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami. [91]

W odnalezionych RCTs obydwie formy terapii były dobrze tolerowane. Przeprowadzona kumulacja ilościowa nie wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg i PE w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych, choć ryzyko ich wystąpienia w grupie IVIg było numerycznie niższe w każdym z analizowanych badań. Zaobserwowano natomiast, iż ryzyko przerwania terapii, jest istotnie statystycznie wyższe w przypadku pacjentów poddanych PE w porównaniu z pacjentami przyjmującymi IVIg. Istotnym wydaje się być tutaj fakt, iż zabieg PE, jest zabiegiem inwazyjnym, wymaga dostępu do dwóch żył, a często konieczne jest założenie cewnika do żyły centralnej, co może wpływać na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (odma płucna, zakrzepica żył, infekcje w miejscu założenia cewnika). Ponadto, metoda ta wymaga obecności wykwalifikowanego personelu i specjalistycznego sprzętu. Podanie IVIg natomiast, mimo iż również prowadzone w warunkach szpitalnych, jest metodą dużo prostszą, niewymagającą dodatkowego sprzętu i realizowaną poprzez dostęp do jednej z żył obwodowych. [71] W świetle powyższego, według aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, zabieg PE cechuje się nieco gorszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do IVIg. [31, 36]

Wyniki niniejszej analizy wskazują, iż **terapia z zastosowaniem IVIg w leczeniu chorych z ZGB jest równie skuteczna, co zabieg PE**, którego lepszą skuteczność względem PLC udowodniono z kolei w innym przeglądzie systematycznym przygotowanym przez *Cochrane Collaboration* (Raphael 2012, [92]). Dodatkowo, **leczenie z zastosowaniem IVIg jest prostsze, w warunkach polskich szerzej dostępne oraz bardziej komfortowe dla pacjenta** [31], co może przełożyć się na **zmniejszenie ryzyka przedwczesnego przerwania terapii**.

Odnaleziono również po jednym badaniu RCT odpowiednio dla porównania IVIg z PE (Dyck 1994) oraz IVIg z GKS (Hughes 2001), w populacji chorych z PZPD. Badania charakteryzowały się zróżnicowaną jakością metodologiczną (odpowiednio 2 i 5 pkt w skali Jadad). Oba badania przeprowadzono w schemacie *cross-over*, zachowano jednak okres wymywania (*wash-out*), aby zmniejszyć ryzyko przeniesienia obserwowanego efektu. W badaniu Dyck 1994 uczestniczyło 19 pacjentów, zaś w badaniu Hughes 2001 32 chorych. Jest to jednak choroba rzadka, stąd niewielką liczbę uczestników oraz zastosowanie układu skrzyżowanego w badaniu można uznać za uzasadnione.

Na podstawie badania Dyck 1994 wykazano, że terapia z zastosowaniem IVIg cechuje się podobną skutecznością do zabiegu PE w odniesieniu do poprawy stanu niesprawności ocenianej w 6 tyg. leczenia. Należy jednak przy tym zauważyć, iż w badaniu tym, IVIg podawano w bardzo niskich dawkach, szczególnie w okresie początkowym (0,4 g/kg/tydz.), gdzie aby uzyskać efekt immunomodulacyjny standardowo IVIg podaje się w dawce 2,0 g/kg (w dawkach podzielonych na 4-5 dni). [31, 36, 37]. Schemat podawania PE był natomiast zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej. Taki zabieg nie pozwala na jednoznaczne porównanie interwencji i nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej. Przedstawione dane nie pozwoliły także na pełną analizę bezpieczeństwa, jednak wg autorów zastosowanie IVIg nie prowadziło do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

W oparciu o analizę danych z badania Hughes 2001 wykazano, iż zarówno IVIg jak i doustne GKS charakteryzują się porównywalną skutecznością w odniesieniu do poprawy stanu niesprawności, ocenianej w badaniu na kilku etapach (po 2, 4 i 6 tyg. od rozpoczęcia leczenia) oraz za pomocą różnorodnych skal. Należy jednak przy tym zauważyć, iż w badaniu tym, IVIg podawano pacjentom jednorazowo, nie uwzględniając okresu leczenia podtrzymującego, a także zastosowano wyjątkowo krótki kurs GKS. Podejście takie nie wyklucza, iż w przypadku długoterminowego leczenia, jakie na ogół stosuje się u chorych z PZPD, wyniki analizy statystycznej dotyczącej skuteczności wskazywałyby na istnienie różnic między ocenianymi interwencjami.

W badaniu w krótkim okresie interwencji nie wykazano także różnic pomiędzy IVIg i GKS w zakresie częstości zdarzeń niepożądanych, przy czym liczba odnotowanych AE była wyższa wśród pacjentów stosujących wlewy dożylnie. Tak skonstruowane badanie, ze względu na bardzo krótki okres trwania interwencji, nie rozwiązuje jednak bardzo istotnej kwestii, tj. długoterminowego bezpieczeństwa pacjentów, gdyż kluczową zasadą leczenia steroidami jest ich długotrwałe przyjmowanie [21, 69], co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy, otyłości, problemów psychiatrycznych, nadciśnienia, cukrzycy czy zaćmy. [88] Działania niepożądane obserwowane natomiast w przypadku podawania IVIg mają charakter dużo łagodniejszy i przemijający (dreszcze, ból głowy, zawroty głowy, gorączka, wymioty). [60–67] Problem ten obrazuje retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w ośrodkach we Włoszech (Cocito 2010; [93]). W badaniu, wśród 155 pacjentów z PZPD leczonych średnio 2 lata GKS (średnia dawka >30 mg) odnotowano: rozwój cukrzycy (5 pacjentów), nadciśnienia (4 pacjentów), choroby wrzodowej (3 pacjentów), osteoporozy (3 pacjentów), psychozy (2 pacjentów) oraz otyłości (1 pacjent), u jednego pacjenta nastąpił zawał serca. Wśród 153 pacjentów stosujących IVIg średnio przez 26 mies. odnotowano natomiast bóle

głowy (4 pacjentów), zakrzepicę żył głębokich (1 pacjent), zawał serca (1 pacjent). [93] Wyniki przytoczonych badań pozwalają na stwierdzenie, iż przewlekłe przyjmowanie GKS, szczególnie w porównaniu z innymi alternatywnymi metodami leczenia PZPD, cechuje się nieakceptowanym profilem bezpieczeństwa i prowadzi do wystąpienia poważnych i nieuniknionych działań niepożądanych.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, iż **terapia z zastosowaniem IVIg w leczeniu chorych z PZPD jest równie skuteczna, co zabieg PE oraz doustne GKS (w krótkim okresie interwencji). Przy wyborze optymalnej długoterminowej terapii należy uwzględnić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ewentualne przeciwwskazania oraz preferencje pacjenta.**

12 BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P (red). *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. Drac H. Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna - zespół Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):61–67.
3. Korinthenberg R. Chapter 120 - Acute polyradiculoneuritis: Guillain-Barré syndrome Maryse Lasseonde and Harvey B. Sarnat Olivier Dulac (red). *Handbook of Clinical Neurology*. Tom Volume 112. 2013.
4. NFZ - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> (21.5.2014).
5. Kod Rozpoznania ICD10 G61.0 nazwa: Zespół Gullaina-Barrego. <http://jgp.compugroupmedical.pl/doc/41.5/icd10/G61.0.html> (21.5.2014).
6. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, i in. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):150–163.
7. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, i in. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123–133.
8. Lipowska M, Kwieciński H. Zespół Guillaina-Barrégo. *Przewodnik lekarza*. 2006; (9):59–65.
9. Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012; 8(3):120–128.
10. Lis J, Jarzab A, Witkowska D. Rola mimikry molekularnej w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym. *Postepy Hig Med Dosw. (online)*. 2012; 66:475–491.
11. Walling AD, Dickson G. Guillain-Barré syndrome. *American family physician*. 2013; 87(3):191–197.
12. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barre Syndrome and Variants. *Neurologic clinics*. 2013; 31(2):491–510.
13. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, i in. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011; 29(3):599–612.
14. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse médicale (Paris, France: 1983)*. 2013; 42(6 Pt 2):e193–201.
15. Korsak J. [The rational immunotherapy with intravenous immunoglobulin in neurologic diseases]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2011; 30(180):430–4.
16. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, i in. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978; 2(8093):750–753.
17. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349(9047):225–230.
18. NHS Choices. Guillain-Barré syndrome - Complications - NHS Choices. <http://www.nhs.uk/Conditions/Guillain-Barre-syndrome/Pages/complications.aspx> (23.5.2014).
19. Tomczak E, Mazur-Melewska K, Mania A, i in. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna z wybiórczym zajęciem nerwów ruchowych – opis przypadku. *Pediatrics Polska*. 2012; 87(5):525–528.
20. Siemiński M, Ossowska A. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2013; 9(2):47–54.
21. Drac H. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna i jej odmiany. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):68–73.

22. Kod Rozpoznania ICD10 G61.8 nazwa: Inne polineuropatie zakaźne. <http://jgp.compugroupmedical.pl/doc/41.5/icd10/G61.8.html> (21.5.2014).
23. Vanasse M, Rossignol E, Hadad E. Chapter 121 - Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy Maryse Lasseonde and Harvey B. Sarnat Olivier Dulac (red). *Handbook of Clinical Neurology*. Tom Volume 112. 2013.
24. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Etiology, clinical features, and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/chronic-inflammatory-demyelinating-polyneuropathy-etiology-clinical-features-and-diagnosis> (23.5.2014).
25. Lewis R. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. <http://emedicine.medscape.com/article/1172965-overview> (23.5.2014).
26. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, i in. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle & nerve*. 2009; 39(4):432–438.
27. Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, i in. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010; 17(3):356–363.
28. Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2012; 5(6):359–373.
29. Breiner A, Barnett C, Bril V. Incat disability score: A critical analysis of its measurement properties. *Muscle & Nerve*. 2014;n/a–n/a.
30. Hellmann A, Kaźmierski R. Zastosowanie skal klinimetrycznych w profilaktyce, diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu udaru mózgu. *NEUROSKOP*. 2009; (11):120–143.
31. Stępień A, Korsak J, Kozubski W, i in. [Expert opinion on use of intravenous immunoglobulins in the management of neurological disorders]. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2011; 45(6):525–535.
32. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, i in. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of clinical apheresis*. 2013; 28(3):145–284.
33. Hughes R a. C, Wijdicks EFM, Barohn R, i in. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of. *Neurology*. 2003; 61(6):736–740.
34. Cortese I, Chaudhry V, So YT, i in. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of. *Neurology*. 2011; 76(3):294–300.
35. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, i in. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of. *Neurology*. 2012; 78(13):1009–1015.
36. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, i in. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008; 15(9):893–908.
37. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. <http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/IVlg-guidelines-final-July05.pdf>.

38. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. NFZ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102>.
39. Cennik jednostek rozliczeniowych na rok 2013. NFZ www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/39831/cennik%202013.pdf.
40. OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP. URPL http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf (8.5.2014).
41. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r>.
42. Preparaty zawierające substancję czynną Prednisone (Prednizon) - droga podania doustna. <http://www.lekinformacja.pl/opis-leku/l,prednisone-prednizon,dp,doustna,mnid,1479.html> (29.5.2014).
43. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 243/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2013-SRP/R-09-2013-IVIg/U_35_541_131118_stanowisko_243_immunoglobuliny_IVIg.pdf.
44. Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2013-SRP/R-09-2013-IVIg/RP_164_2013_IVIg.pdf.
45. Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ- PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. AOTM http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/073/ORP/073_ORP_U_18_205_RP_20120730_opinia_155_neurologiczne_off-label_2012.07.30.pdf.
46. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. PRIVIGEN. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1671505/fr/privigen-16102013-avis-ct13170.
47. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. OCTAGAM. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1337170/fr/octagam-ct-10822-version-anglaise.
48. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. CLAIRYG. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_929423/fr/clairyg-ct-7523.
49. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. FLEBOGAMMADIF. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_994638/fr/flebogammadif-ct-8791.
50. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. SANDOGLOBULINE. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_446644/fr/ct-2929.
51. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. KIOVIG. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_460100/fr/ct-2830.
52. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. NANOGAM. HAS http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_679734/fr/nanogam-ct-032562-version-anglaise.

53. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. TEGELINE 50mg/ml poudre et solvant pour solution pour perfusion. HAS <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010357.pdf>.
54. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. PRIVIGEN, immunoglobuline humaine. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/privigen_ct12941.pdf.
55. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. TEGELINE. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/tegeline_ct_7337.pdf.
56. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. CORTANCYL. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13099_CORTANCYL_PIS_RI_Avis2_CT13099.pdf.
57. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. SOLUPRED. HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/solupred_-_ct-7581.pdf.
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
59. ChPL Ig VENA. http://zozdt.pl/uploads/11_13_ZP/Fitma%20i%20pytanie%20-aaa%20Ig%20Vena%20CIDP%20nowa%20-.pdf.
60. ChPL Flebogamma DIF. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf.
61. ChPL Gammagard S/D. http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf.
62. ChPL Gamunex 10%. URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-19_2011-10-20_gamunex_smpc_clean.pdf.
63. ChPL Intratect. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-01-05_spc-intratect-pl-2011oct06_clean.pdf.
64. ChPL Kiovig. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf.
65. ChPL OCTAGAM. URPL http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30_20130802_spc_840_pl_05.04_pl.pdf.
66. ChPL Privigen. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf.
67. ChPL Sandoglobulin P. http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf.
68. Magrian G. Plazmaferenza—rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem. *Forum Nefrologiczne*. 2011; 4(2):171–176.
69. ChPL Encorton. URPL http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf.
70. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126(5):376–380.
71. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD002063.
72. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, i in. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 12:CD001797.
73. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, i in. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009; (1):CD001797.
74. Bril V, Ilse WK, Pearce R, i in. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996; 46(1):100–103.

75. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, i in. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *European neurology*. 2001; 46(2):107–109.
76. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, i in. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(4):R164.
77. Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics*. 2001; 18(1):69–81.
78. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(17):1123–1129.
79. Wang R, Feng A, Sun W. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *Appl Clin Pediatr*. 2001; 16(4):223–224.
80. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, i in. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of neurology*. 1994; 36(6):838–845.
81. Hughes R, Bensa S, Willison H, i in. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Annals of Neurology*. 2001; 50(2):195–201.
82. EMA. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for Octagam (human normal immunoglobulin 5% and 10%). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_107/WC500097044.pdf (9.5.2014).
83. EMA. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam (human normal immunoglobulin 5% and 10%). EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf (9.5.2014).
84. FDA. Octagam (Immune Globulin Intravenous (human)) 5% Liquid Preparation: Market Withdrawal - Risk of Thromboembolic Events. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm> (9.5.2014).
85. FDA. Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous and intramuscular. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm> (9.5.2014).
86. FDA. Privigen Immune Globulin Intravenous (Human) 10% Liquid. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm> (9.5.2014).
87. EMA. Privigen Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf (9.5.2014).
88. Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, i in. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(12):1833–1838.
89. Higgins JP, Green S (red). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2009.
90. Minister Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

- środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
91. Ravasio A, Pasquinelli M, Dossi BC, i in. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995; 16(6):487–492.
 92. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, i in. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD001798.
 93. Cocito D, Paolasso I, Antonini G, i in. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010; 17(2):289–294.
 94. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, i in. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion*. 2005; 45(10):1640–1657.
 95. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007; 41(5):812–823.
 96. McDaniel LM, Fields JD, Bourdette DN, i in. Immunomodulatory therapies in neurologic critical care. *Neurocritical care*. 2010; 12(1):132–143.
 97. Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous Immunoglobulin: Striving for Appropriate Use. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2006; 140(3):185–198.
 98. Xu B, He M, Xu Y. Curative effects observation of Guillain-Barre syndrome treated with large dose of immunoglobulin. *Journal of Clinical Neurology*. 2008; (02):
 99. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *BMC Neurology*. 2014; 14(1):26.
 100. Gaebel K, Blackhouse G, Campbell K. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Clinical- and Cost-Effectiveness Analyses. CADTH
http://www.cadth.ca/media/pdf/H0298C_Intravenous_Immunoglobulin_for_CIPD_tr_e.pdf.
 101. McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, i in. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2013; 23(2):103–111.
 102. Van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, i in. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2002; 1(8):491–498.
 103. Hughes RAC. Systematic reviews of treatment for chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Revue neurologique*. 2002; 158(12 Pt 2):S32–36.

13 SPIS TABEL

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Kliniczne formy ZGB uporządkowane wg częstości występowania w krajach zachodnich (Ameryka Północna, Europa) [2, 3] | 13 |
| Tabela 2. | Liczba hospitalizacji oraz odsetek hospitalizacji dla rozpoznania ZGB [4]..... | 14 |
| Tabela 3. | Kryteria rozpoznania ZGB wg Grupy Roboczej Brighton Collaboration z 2011 r. [13] | 17 |
| Tabela 4. | Rozpoznania różnicowe dla ZGB [1, 13] | 18 |
| Tabela 5. | Skala Hughesa dotycząca oceny niesprawności ZGB w wersji klasycznej oraz zmodyfikowanej [16, 17] | 21 |
| Tabela 6. | Kliniczne warianty PZPD[19–21] | 22 |
| Tabela 7. | Liczba hospitalizacji oraz odsetek hospitalizacji dla rozpoznania PZPD [4]..... | 23 |
| Tabela 8. | Elektrodiagnostyczne kryteria rozpoznania PZPD [27] | 26 |
| Tabela 9. | Rozpoznania różnicowe dla PZPD [20, 27] | 26 |
| Tabela 10. | Skala oceny niesprawności INCAT [29] | 29 |
| Tabela 11. | Skala oceny niesprawności u chorych z chorobami neurologicznymi mRS [30] | 30 |
| Tabela 12. | Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w ZGB | 31 |
| Tabela 13. | Zestawienie wytycznych dotyczących postępowania w PZPD | 34 |
| Tabela 14. | Koszt podania immunoglobulin w ramach leczenia szpitalnego wg cennika na 2013 r. [38, 39]..... | 36 |
| Tabela 15. | Status refundacyjny w Polsce preparatów immunoglobuliny ludzkiej normalnej do podania dożylnego uwzględnionych w analizie [40] | 36 |
| Tabela 16. | Koszt plazmaferezy leczniczej wykonywanej w ramach leczenia szpitalnego [38, 39] | 37 |
| Tabela 17. | Status refundacyjny glikokortykosteroidów wykorzystywanych w leczeniu PZPD w Polsce [40–42]..... | 37 |
| Tabela 18. | Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie | 39 |
| Tabela 19. | Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla IVIg podawanych w ramach PL w populacji pacjentów z ZGB | 40 |
| Tabela 20. | Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów dla IVIg podawanych w ramach PL w populacji pacjentów z PZPD | 41 |
| Tabela 21. | Charakterystyka produktu Ig VENA [59] | 44 |
| Tabela 22. | Charakterystyka produktów dożylnych immunoglobulin zarejestrowanych w Polsce [60–67]..... | 48 |
| Tabela 23. | Preparaty IVIg dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [60–67] | 51 |
| Tabela 24. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do dalszej analizy | 58 |
| Tabela 25. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do dalszej analizy | 59 |
| Tabela 26. | Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70] | 69 |
| Tabela 27. | Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE | 70 |
| Tabela 28. | Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70] | 71 |
| Tabela 29. | Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE | 72 |
| Tabela 30. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji (dane z przeglądu Hughes 2012) | 73 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 31. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień (dane z przeglądu Hughes 2012) | 74 |
| Tabela 32 | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do osiągnięcia określonego poziomu sprawności (dane z przeglądu Hughes 2012)..... | 75 |
| Tabela 33. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu [dni] do zaprzestania mechanicznej wentylacji (dane z przeglądu Hughes 2012) | 75 |
| Tabela 34. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby (dane z przeglądu Hughes 2012)..... | 76 |
| Tabela 35. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu (dane z przeglądu Hughes 2012)..... | 76 |
| Tabela 36. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Hughes 2012) | 77 |
| Tabela 37. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia (dane z przeglądu Hughes 2012)..... | 78 |
| Tabela 38. | Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 6 tyg. leczenia (dane z przeglądu Hughes 2012)..... | 79 |
| Tabela 39. | Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w 2 i 6 tyg. leczenia wg skali INCAT (dane z przeglądu Eftimov 2013)..... | 80 |
| Tabela 40. | Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień, etap przed skrzyżowaniem (dane z przeglądu Eftimov 2013)..... | 80 |
| Tabela 41. | Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do oceny stopnia nasilenia duszności MRC (dane z przeglądu Eftimov 2013) | 81 |
| Tabela 42. | Wyniki porównania IVIg vs prednizolon w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (dane z przeglądu Eftimov 2013) | 81 |
| Tabela 43. | Częstość zdarzeń niepożądanych obserwowanych przy przewlekłym leczeniu GKS w chorobach o charakterze zapalnym [88]..... | 85 |
| Tabela 44. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania IVIg vs PE w populacji z ZGB | 86 |
| Tabela 45. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania IVIg vs PE oraz IVIg vs doustne GKS w populacji z ZPD | 87 |
| Tabela 46. | Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)..... | 104 |
| Tabela 47. | Wyniki wyszukiwania w Cochrane Library (Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments) | 105 |
| Tabela 48. | Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)..... | 105 |
| Tabela 49. | Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)..... | 106 |
| Tabela 50. | Wyniki wyszukiwania w CENTRAL | 107 |
| Tabela 51. | Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)..... | 108 |
| Tabela 52. | Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)..... | 109 |
| Tabela 53. | Wyniki wyszukiwania w Cochrane Library (Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments) | 110 |
| Tabela 54. | Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)..... | 111 |
| Tabela 55. | Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)..... | 112 |
| Tabela 56. | Wyniki wyszukiwania w CENTRAL | 113 |
| Tabela 57. | Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)..... | 114 |
| Tabela 58. | Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70] | 128 |
| Tabela 59. | Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE | 129 |

Tabela 60. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad130

14 SPIS RYSUNKÓW

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Schemat selekcji opracowań wtórnych zgodnie z PRISMA (etap I)..... | 64 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji dodatkowych badań pierwotnych zgodnie z PRISMA (etap II) | 65 |
| Rysunek 3. Schemat selekcji opracowań wtórnych zgodnie z PRISMA (etap I)..... | 67 |
| Rysunek 4. Schemat selekcji dodatkowych badań pierwotnych zgodnie z PRISMA (etap II) | 68 |

15 ANEKS

15.1 WYNIKI PRZESZUKANIA ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ

15.1.1 ZGB (etap I)

Tabela 46.

Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|---------|
| #1 | meta-analysis.pt,ti,ab,sh. | 62 978 |
| #2 | 1 or (meta anal\$ or metaanal\$).ti,ab,sh. | 76 914 |
| #3 | (methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$).ti,ab,sh. | 773 262 |
| #4 | ((methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$) adj (review\$ or overview\$ or survey\$)).ti,ab,sh. | 52 051 |
| #5 | (medline or embase or index medicus).ti,ab. | 55 973 |
| #6 | ((pool\$ or combined or combining) adj (data or trials or studies or results)).ti,ab. | 13 123 |
| #7 | OR/3-6 | 813 931 |
| #8 | 7 and review.pt,sh. | 139 842 |
| #9 | 2 OR 8 | 192 475 |
| #10 | guillain barre syndrome.tw. or Guillain-Barre Syndrome/ | 6468 |
| #11 | acute polyradiculoneuritis.mp. or acute polyneuritis.tw. | 172 |
| #12 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 7776 |
| #13 | (inflammatory adj5 polyneuropath\$3).tw. | 1399 |
| #14 | (inflammatory adj5 neuropath\$3).tw. | 1710 |
| #15 | OR/10-14 | 14 052 |
| #16 | intravenous immunoglobulin\$.mp. or Immunoglobulins, Intravenous/ | 12 667 |
| #17 | ivig.tw. | 4252 |
| #18 | intra venous immunoglobulin\$.tw. | 5 |
| #19 | OR/16-18 | 13 104 |
| #20 | 9 AND 15 AND 19 | 41 |
| #21 | remove duplicates from 20 | 33 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 47.

Wyniki wyszukiwania w Cochrane Library (Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees | 40 |
| #2 | "guillain barre" | 236 |
| #3 | MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy] explode all trees | 151 |
| #4 | "acute polyradiculoneuritis" or "acute polyneuritis" | 8 |
| #5 | landry* next "ascending paralysis" | 2 |
| #6 | inflammatory near neuropathy or inflammatory near neuropathies | 60 |
| #7 | inflammatory near polyneuropathy or inflammatory near polyneuropathies | 68 |
| #8 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 | 355 |
| #9 | MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] this term only | 634 |
| #10 | intravenous near/3 immunoglobulin or intravenous near/3 immunoglobulins | 1146 |
| #11 | ivig | 600 |
| #12 | #9 OR #10 OR #11 | 1224 |
| #13 | #8 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments | 27 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 48.

Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-----------|
| #1 | exp review/ | 1 984 960 |
| #2 | (literature adj3 review\$).ti,ab. | 212 074 |
| #3 | exp meta analysis/ | 79 175 |
| #4 | exp "Systematic Review" | 75 100 |
| #5 | OR/1-4 | 2 179 834 |
| #6 | (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. | 107 180 |
| #7 | RETRACTED ARTICLE/ | 6589 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---|---------|
| #8 | 6 OR 7 | 113721 |
| #9 | 5 and 8 | 83 336 |
| #10 | (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. | 72 464 |
| #11 | (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. | 81 602 |
| #12 | OR/9-11 | 169 410 |
| #13 | guillain barre syndrome.tw. or Guillain-Barre Syndrome/ | 12 228 |
| #14 | acute polyradiculoneuritis.mp. or acute polyneuritis.tw. | 197 |
| #15 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 14 441 |
| #16 | (inflammatory adj5 neuropath\$3).tw. | 2475 |
| #17 | (inflammatory adj5 polyneuropath\$3).tw. | 2026 |
| #18 | OR/13-17 | 27 437 |
| #19 | immunoglobulin/iv | 20 933 |
| #20 | intravenous immunoglobulin.mp. | 9661 |
| #21 | ivig.tw. | 8434 |
| #22 | OR/19-21 | 29 685 |
| #23 | 12 AND 18 AND 22 | 61 |
| #24 | limit 23 to embase (35) | 35 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

15.1.2 ZGB (etap II)

Tabela 49.

Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---------------------------------|-----------|
| #1 | Randomized controlled trial.pt. | 372 862 |
| #2 | controlled clinical trial.pt. | 88 289 |
| #3 | randomized.ab. | 271 426 |
| #4 | placebo.ab. | 145 737 |
| #5 | drug therapy.fs. | 1 696 626 |
| #6 | randomly.ab. | 192 776 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---|-----------|
| #7 | trial.ab. | 281 531 |
| #8 | groups.ab. | 1 239 494 |
| #9 | OR/1-8 | 3 183 490 |
| #10 | exp animals/ not humans.sh. | 3 936 730 |
| #11 | 9 NOT 10 | 2 708 790 |
| #12 | guillain barre syndrome.tw. or Guillain-Barre Syndrome/ | 6468 |
| #13 | acute polyradiculoneuritis.mp. or acute polyneuritis.tw. | 172 |
| #14 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 7776 |
| #15 | (inflammatory adj5 polyneuropath\$3).tw. | 1399 |
| #16 | (inflammatory adj5 neuropath\$3).tw. | 1710 |
| #17 | OR/10-14 | 14 052 |
| #18 | intravenous immunoglobulin\$.mp. or Immunoglobulins, Intravenous/ | 12 667 |
| #19 | ivig.tw. | 4252 |
| #20 | intra venous immunoglobulin\$.tw. | 5 |
| #21 | OR/ 18-20 | 13 104 |
| #22 | 11 AND 17 AND 21 | 613 |
| #23 | remove duplicates from 22 | 600 |
| #24 | 23 and 20110815:20140519.(ed). | 118 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 50.
Wyniki wyszukiwania w CENTRAL

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees | 40 |
| #2 | "guillain barre" | 236 |
| #3 | MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy] explode all trees | 151 |
| #4 | "acute polyradiculoneuritis" or "acute polyneuritis" | 8 |
| #5 | landry* next "ascending paralysis" | 2 |
| #6 | inflammatory near neuropathy or inflammatory near neuropathies | 60 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---|-------|
| #7 | inflammatory near polyneuropathy or inflammatory near polyneuropathies | 68 |
| #8 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 | 355 |
| #9 | MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] this term only | 634 |
| #10 | intravenous near/3 immunoglobulin or intravenous near/3 immunoglobulins | 1146 |
| #11 | ivig | 600 |
| #12 | #9 OR #10 OR #11 | 1224 |
| #13 | #8 AND #12 , in Trials | 85 |
| #14 | #13 AND Publication Date from 2011, in Trials | 11 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 51.

Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|------------|
| #1 | crossover-procedure/ | 38 840 |
| #2 | Double-blind procedure/ | 115 568 |
| #3 | Randomized controlled trial/ | 343 932 |
| #4 | single-blind procedure/ | 18 234 |
| #5 | (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).tw. | 1 337 600 |
| #6 | OR/1-5 | 1 415 323 |
| #7 | exp animals/ | 18 993 774 |
| #8 | exp humans/ | 14 772 528 |
| #9 | 7 NOT (7 AND 8) | 4 221 246 |
| #10 | 6 NOT 9 | 1 270 366 |
| #11 | limit 10 to embase | 1 049 583 |
| #12 | guillain barre syndrome.tw. or Guillain-Barre Syndrome/ | 12 228 |
| #13 | acute polyradiculoneuritis.mp. or acute polyneuritis.tw. | 197 |
| #14 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 14 441 |
| #15 | (inflammatory adj5 neuropath\$3).tw. | 2475 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--|--------|
| #16 | (inflammatory adj5 polyneuropath\$3).tw. | 2026 |
| #17 | OR/12-16 | 27 437 |
| #18 | immunglobulin/iv | 20 933 |
| #19 | intravenous immunoglobulin.mp. | 9661 |
| #20 | ivig.tw. | 8434 |
| #21 | OR/18-20 | 29 685 |
| #22 | 11 AND 17 AND 21 | 248 |
| #23 | 22 and 201132:201420.(em). | 44 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

15.1.3 PZPD (etap I)

Tabela 52.

Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| #1 | meta-analysis.pt,ti,ab,sh. | 62 978 |
| #2 | 1 or (meta anal\$ or metaanal\$).ti,ab,sh. | 76 914 |
| #3 | (methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$).ti,ab,sh. | 773 262 |
| #4 | ((methodol\$ or systematic\$ or quantitativ\$) adj (review\$ or overview\$ or survey\$)).ti,ab,sh. | 52 051 |
| #5 | (medline or embase or index medicus).ti,ab. | 55 973 |
| #6 | ((pool\$ or combined or combining) adj (data or trials or studies or results)).ti,ab. | 13 123 |
| #7 | OR/3-6 | 813 931 |
| #8 | 7 and review.pt,sh. | 139 842 |
| #9 | 2 OR 8 | 192 475 |
| #10 | (inflammatory adj3 demyelinating).tw. | 3348 |
| #11 | (polyradiculoneuropath\$3 or polyneuropath\$3).tw. | 11 105 |
| #12 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 7776 |
| #13 | (polyneuritis or polyradiculoneuritis).tw. | 1669 |
| #14 | OR/11-13 | 16 846 |
| #15 | chronic disease/ OR "chronic disease".mp. | 231 177 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---|--------|
| #16 | 10 AND 14 AND 15 | 324 |
| #17 | polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory Demyelinating/ or (chronic adj3 inflammatory adj3 demyelinating adj3 polyradiculoneuropathy).tw. | 1171 |
| #18 | cidp.tw. | 1041 |
| #19 | OR/16-18 | 1607 |
| #20 | intravenous immunoglobulin\$.mp. or Immunoglobulins, Intravenous/ | 12 667 |
| #21 | ivig.tw. | 4252 |
| #22 | intra venous immunoglobulin\$.tw. | 5 |
| #23 | OR/20-22 | 13 104 |
| #24 | 9 AND 19 AND 23 | 20 |
| #25 | remove duplicates from 24 | 16 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 53.

Wyniki wyszukiwania w Cochrane Library (Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|--------|
| #1 | (inflammatory near/3 demyelinating) | 151 |
| #2 | polyradiculoneuropath* or polyneuropath* or polyneuritis or polyradiculoneuritis | 633 |
| #3 | "chronic disease" | 13 268 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 16 |
| #5 | MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating] this term only | 30 |
| #6 | #1 and #2 and chronic | 115 |
| #7 | CIDP | 89 |
| #8 | (#4 OR #5 OR #6 OR #7) | 125 |
| #9 | MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] this term only | 634 |
| #10 | ivig | 600 |
| #11 | #9 OR #10 | 907 |
| #12 | #8 AND #11 | 63 |
| #13 | #8 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology | 19 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|----------------|-------|
| | Assessments | |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 54.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-----------|
| #1 | exp review/ | 1 984 960 |
| #2 | (literature adj3 review\$).ti,ab. | 212 074 |
| #3 | exp meta analysis/ | 79 175 |
| #4 | exp "Systematic Review" | 75 100 |
| #5 | OR/1-4 | 2 179 834 |
| #6 | (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. | 107 180 |
| #7 | RETRACTED ARTICLE/ | 6589 |
| #8 | 6 OR 7 | 113721 |
| #9 | 5 and 8 | 83 336 |
| #10 | (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. | 72 464 |
| #11 | (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. | 81 602 |
| #12 | OR/9-11 | 169 410 |
| #13 | (inflammatory adj3 demyelinating).tw. | 5017 |
| #14 | (polyradiculoneuropath\$3 or polyneuropath\$3).tw. | 15 686 |
| #15 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 14 441 |
| #16 | (polyneuritis or polyradiculoneuritis).tw. | 1959 |
| #17 | OR/14-16 | 23 223 |
| #18 | chronic disease.tw. or chronic disease/ | 162 065 |
| #19 | 13 AND 17 AND 18 | 120 |
| #20 | chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ or (chronic adj3 infammatory adj3 demyelinating adj3 polyradiculoneuropathy).tw. | 1683 |
| #21 | cidp.mp. | 1838 |
| #22 | OR/19-21 | 2760 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--------------------------------|--------|
| #23 | immunoglobulin/iv | 20 933 |
| #24 | intravenous immunoglobulin.mp. | 9661 |
| #25 | ivig.tw. | 8434 |
| #26 | OR/23-25 | 29 685 |
| #27 | 12 AND 22 AND 26 | 13 |
| #28 | limit 23 to embase (35) | 13 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

15.1.4 PZPD (etap II)

Tabela 55.

Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-----------|
| #1 | Randomized controlled trial.pt. | 372 862 |
| #2 | controlled clinical trial.pt. | 88 289 |
| #3 | randomized.ab. | 271 426 |
| #4 | placebo.ab. | 145 737 |
| #5 | drug therapy.fs. | 1 696 626 |
| #6 | randomly.ab. | 192 776 |
| #7 | trial.ab. | 281 531 |
| #8 | groups.ab. | 1 239 494 |
| #9 | OR/1-8 | 3 183 490 |
| #10 | exp animals/ not humans.sh. | 3 936 730 |
| #11 | 9 NOT 10 | 2 708 790 |
| #12 | (inflammatory adj3 demyelinating).tw. | 3348 |
| #13 | (polyradiculoneuropath\$3 or polyneuropath\$3).tw. | 11 105 |
| #14 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 7776 |
| #15 | (polyneuritis or polyradiculoneuritis).tw. | 1669 |
| #16 | OR/13-15 | 16 846 |
| #17 | chronic disease/ OR "chronic disease".mp. | 231 177 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---|--------|
| #18 | 12 AND 16 AND 17 | 324 |
| #19 | polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory Demyelinating/ or (chronic adj3 inflammatory adj3 demyelinating adj3 polyradiculoneuropathy).tw. | 1171 |
| #20 | cidp.tw. | 1041 |
| #21 | OR/18-20 | 1607 |
| #22 | exp immunoglobulins, intravenous/ | 9695 |
| #23 | ((intravenous adj1 immunoglobulin\$) or ivig).tw. | 9030 |
| #24 | 22 OR 23 | 13 110 |
| #25 | 11 AND 21 AND 24 | 254 |
| #26 | remove duplicates from 25 | 246 |
| #27 | 26 AND 20121204:20140520.(ed). | 30 |
| Data przeszukania: 20 maja 2014 r. | | |

Tabela 56.
Wyniki wyszukiwania w CENTRAL

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|--------|
| #1 | (inflammatory near/3 demyelinating) | 151 |
| #2 | polyradiculoneuropath* or polyneuropath* or polyneuritis or polyradiculoneuritis | 633 |
| #3 | "chronic disease" | 13 268 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 16 |
| #5 | MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating] this term only | 30 |
| #6 | #1 and #2 and chronic | 115 |
| #7 | CIDP | 89 |
| #8 | (#4 OR #5 OR #6 OR #7) | 125 |
| #9 | MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] this term only | 634 |
| #10 | ivig | 600 |
| #11 | #9 OR #10 | 907 |
| #12 | #8 AND #11 | 63 |
| #13 | #8 and #11, in Trial | 37 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|--------------------------------|-------|
| #14 | #13 Publication Date from 2012 | 6 |
| Data przeszukania: 19 maja 2014 r. | | |

Tabela 57.

Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Ovid)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-----------|
| #1 | crossover-procedure/ | 38 873 |
| #2 | Double-blind procedure/ | 115 595 |
| #3 | Randomized controlled trial/ | 344 030 |
| #4 | single-blind procedure/ | 18 240 |
| #5 | (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ cross-over\$ or placebo\$ or (double\$ adj blind\$) or (single\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).tw. | 1 338 534 |
| #6 | Clinical trial/ | 835 080 |
| #7 | OR/1-6 | 1 876 736 |
| #8 | animal/ not human/ | 1 188 049 |
| #9 | 7 NOT 8 | 1 832 257 |
| #10 | (inflammatory adj3 demyelinating).tw. | 5017 |
| #11 | (polyradiculoneuropath\$3 or polyneuropath\$3).tw. | 15 686 |
| #12 | polyneuropathies/ or Polyradiculoneuropathy/ | 14 441 |
| #13 | (polyneuritis or polyradiculoneuritis).tw. | 1959 |
| #14 | OR/11-13 | 23 223 |
| #15 | chronic disease.tw. or chronic disease/ | 162 065 |
| #16 | 10 AND 14 AND 15 | 120 |
| #17 | chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy/ or (chronic adj3 inflammatory adj3 demyelinating adj3 polyradiculoneuropathy).tw. | 1683 |
| #18 | cidp.mp. | 1838 |
| #19 | OR/16-18 | 2760 |
| #20 | exp immunoglobulin/ | 359 717 |
| #21 | ((intravenous adj1 immunoglobulin\$) or ivig).tw. | 15 129 |
| #22 | 20 OR 21 | 361 837 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|---|---------------------------------|-------|
| #23 | 9 AND 19 AND 22 | 310 |
| #24 | limit 23 to embase | 300 |
| #25 | 25 and 201248:201420.(em). (21) | 21 |
| Data przeszukania: 20 maja 2014 r. | | |

15.2 CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

15.2.1 ZGB

| Bril 1996 | | |
|---|---|------------|
| Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczność i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z ZGB | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> • GBS wg kryteriów NINCDS; • Stopień niesprawności ≥ 2 w skali Hughesa (niezdolność do wykonywania czynności manualnych); • Wiek ≥ 14 lat; • Zdolność do udzielenia świadomej zgody. | <ul style="list-style-type: none"> • Nietypowe objawy (objawy czysto czuciowe, porażenie nerwów czaszkowych bez objawów osłabienia kończyn); • Ostra polineuropatia w wywiadzie; • Poprawa o ≥ 1 stopień w skali niesprawności przed randomizacją; • Cięża; • Inne schorzenia towarzyszące mogące zakłócić badanie; • Brak możliwości obserwacji przez 12 mies. | |
| Punkty końcowe | | |
| I-rzędowy pkt końcowy: bd Pozostałe pkt końcowe: czas do poprawy stopnia niesprawności o 1 stopień, stopień niesprawności po 1 mies., czas do uzyskania niesprawności w stopniu 1., odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w stopniu sprawności o 1 stopień, bezpieczeństwo | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów | 26 | 24 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 39,9 (3,4) | 49,3 (4,0) |
| Odsetek mężczyzn | 50% | 54% |
| Średni czas trwania objawów [dni] | 5,2 | 4,7 |

| Bril 1996 | | |
|--|---|---|
| Średni stopień niesprawności w skali Hughesa | 3,8 | 4,1 |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥ 3 w skali Hughesa | 88% | |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | 0,5 g/kg przez 4 kolejne dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) | Wymiana 200–250 ml/kg osocza w 5 zabiegach, w ciągu 7–10 dni techniką ciągłego przepływu |
| Okres obserwacji | 12 mies. | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak, brak opisu metody | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Zaślepienie | Brak | |
| Metoda analizy wyników | Niejasna | |
| | 6/50 (12%) | |
| Utrata z badania oraz przyczyny (n) | – | Zmiana diagnozy (1), utrata z okresy obserwacji (1), ciąża (1), podanie IVIg u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (3) |
| Ocena w skali Jadad | 2/5 pkt | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Kanada) | |
| Sponsor badania | bd (Kanadyjski Czerwony Krzyż dostarczył IVIg) | |

NINCDS; National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Diener 2001

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE oraz z immunoabsorpcją u pacjentów z ZGB

| Diener 2001 | | |
|--|--|---|
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> Ostry, poważny lub umiarkowany ZGB wg kryteriów Asbury 1978; Objawy trwające <14 dni. | <ul style="list-style-type: none"> bd | |
| Punkty końcowe | | |
| <p>I-rzędowy pkt końcowy: poprawa w skali niesprawności o ≥ 1 punkt 28 dni po randomizacji</p> <p>Pozostałe pkt końcowe: poprawa w skali sprawności o ≥ 1 punkt 6 i 12 miesięcy po randomizacji, czas od wystąpienia objawów i czas od randomizacji do poprawy o 1 punkt w skali sprawności, czas trwania mechanicznej wentylacji, czas hospitalizacji i rehabilitacji, bezpieczeństwo</p> | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji ^a | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów ^b | 25 | 26 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 50,6 (15,1) | 45,6 (14,4) |
| Odsetek mężczyzn | bd | bd |
| Średni czas trwania objawów [dni] | 6,3 (4,1) | 6,0 (3,1) |
| Średni stopień niesprawności w skali Hughesa | 3,8 (0,6) | 3,5 (0,5) |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥ 3 w skali Hughesa | bd | |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | Gammonativ w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) | Wymiana 200–250 ml/kg osocza w 5 kursach w ciągu 14 dni |
| Okres obserwacji | 12 mies. | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak; kod randomizacji wygenerowano komputerowo | |
| Ukrycie kodu alokacji | Tak; prawidłowe | |
| Zaślepienie | Brak | |
| Metoda analizy wyników | Niejasna | |

| Diener 2001 | | |
|-------------------------------------|--|--|
| | 13/51 (25%) | |
| Utrata z badania oraz przyczyny (n) | SAE (1), brak odpowiedzi na leczenie (3) | SAE (2), brak odpowiedzi na leczenie (3), nawrót choroby (1), utrata z okresu obserwacji (1), decyzja pacjenta (2) |
| Ocena w skali Jadad | 3/5 pkt | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Niemcy) | |
| Sponsor badania | Pharmacia & Upjohn | |

- a) W badaniu zrandomizowano pacjentów także do grupy immunoabsorpcji, grupy tej nie uwzględniono w niniejszej analizie;
 b) Rekrutacja do badania została zakończona przedwcześnie. Z planowanych 279 pacjentów do badania włączono jedynie 76 chorych, ze względu na wzrastające rozpowszechnienie leczenia IVIg w innych ośrodkach.

| El-Bayoumi 2011 | | |
|---|--|-----------|
| Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE u pacjentów pediatrycznych z ZGB wymagających mechanicznej wentylacji | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> Dzieci z GBS wg kryteriów van Doorn 2008; Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji; Osłabienie mięśni trwające ≤14 dni. | <ul style="list-style-type: none"> Osłabienie mięśni trwające >14 dni przed koniecznością zastosowania mechanicznej wentylacji; Wcześniejsze przyjęcie IVIg lub PE. | |
| Punkty końcowe | | |
| I-rzędowy pkt końcowy: czas trwania mechanicznej wentylacji Pozostałe pkt końcowe: długość pobytu na OIOM, odsetek pacjentów zdolnych do samodzielnego poruszania się 4 tyg. po opuszczeniu OIOM, bezpieczeństwo | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów | 20 | 21 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 8,83 (1,9) | 8,0 (2,7) |
| Odsetek mężczyzn | bd | bd |
| Średni czas trwania objawów [dni] | 9,0 (2,7) | 9,0 (2,8) |
| Średni stopień niesprawności w skali Hughesa | bd | bd |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥3 w skali Hughesa | 100% | 100% |

| El-Bayoumi 2011 | | |
|--|---|--|
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) | 5-krotną wymianę jednej objętości osocza w ciągu 5 dni |
| Okres obserwacji | bd | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak; kod randomizacji wygenerowano komputerowo | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Zaślepienie | Brak | |
| Metoda analizy wyników | ITT | |
| Utrata z badania oraz przyczyny | Opisano prawidłowo | |
| | 0 | 0 |
| Ocena w skali Jadad | 2/5 pkt | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Egipt) | |
| Sponsor badania | Mansoura University Children Hospital | |

OIOM; Oddział Intensywnej Opieki Medycznej

| Nomura 2001 | | |
|--|--|----------------------|
| Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z ZGB | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> ZGB wg kryteriów NINCDS | <ul style="list-style-type: none"> bd | |
| Punkty końcowe | | |
| Oceniane pkt końcowe: średnia zmiana stopnia niesprawności w ciągu 4 tyg., odsetek pacjentów osiągających poprawę w skali sprawności o ≥ 1 punkt w ciągu 4 tyg. od randomizacji, zgony, bezpieczeństwo | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów | 27 | 26 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 36 (12) ^a | 45 (12) ^a |

| Nomura 2001 | | |
|--|---|---|
| Odsetek mężczyzn | bd | bd |
| Średni czas trwania objawów [dni] | bd | bd |
| Średni stopień niesprawności w skali Hughesa | bd | bd |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥ 3 w skali Hughesa | bd | bd |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) | Wymiana 200-250 ml osocza/kg w ≤ 7 -ciu zabiegach w ciągu 4 tyg. |
| Okres obserwacji | 3 mies. | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak; nie opisano metody | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Zaślepienie | brak | |
| Metoda analizy wyników | bd | |
| Utrata z badania oraz przyczyny | 6/53 (11) | |
| | Wycofanie zgody (4) | Wycofanie zgody (2) |
| Ocena w skali Jadad | 2/5 | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Japonia) | |
| Sponsor badania | Producent leku | |

Charakterystyka przygotowana w oparciu o dane z przeglądu Hughes 2012; brak dostępu do pełnego tekstu.

NINCDS; National Institute of Neurological Disorders and Stroke

a) Różnica między grupami IS ($p < 0,05$)

PSGBS 1997

Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE oraz terapii złożonej z PE i IVIg w porównaniu z monoterapią u pacjentów z ZGB

| PSGBS 1997 | | |
|--|--|--|
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> ZGB zdiagnozowany przez wykwalifikowanego neurologa na podstawie kryteriów Asbury 1990; Pacjenci niezdolni do samodzielnego poruszania się; Objawy trwające <14 dn; Wiek >16 lat. | <ul style="list-style-type: none"> Nietypowe formy GBS; Inna ciężka, występująca wcześniej choroba; Przeciwwskazania do zastosowania PE lub IVIg. | |
| Punkty końcowe | | |
| <p>I-rzędowy pkt końcowy: średnia zmiana stopnia niesprawności w ciągu 4 tyg.</p> <p>Pozostałe pkt końcowe: czas od randomizacji do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do permanentnego zaprzestania mechanicznej wentylacji, zmiana stopnia niepełnosprawności w ciągu 48 tygodni, zgon, liczba pacjentów niezdolnych do samodzielnego chodzenia 48 tygodni od randomizacji, czas hospitalizacji, czas od randomizacji do powrotu do pracy, nawrót choroby, bezpieczeństwo</p> | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji ^{ab} | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów | 130 | 121 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 51,5 (17,9) | 51 (16,5) |
| Odsetek mężczyzn | 61% | 61% |
| Średni czas trwania objawów [dni] | 6,4 (3,2) | 6,9 (3,2) |
| Średni stopień niesprawności w zmodyfikowanej skali Hughesa | 4,0 (0,5) | 3,9 (0,5) |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥3 w zmodyfikowanej skali Hughesa | 100% | |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg) | 5 kursów wymiany osocza po 50 ml/kg w ciągu 8-13 dni od randomizacji |
| Okres obserwacji | 48 tygodni | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak; kod randomizacji wygenerowano komputerowo | |
| Ukrycie kodu alokacji | Tak; opis prawidłowy | |

| van der Meche 1992 | | |
|---|---|---|
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 46,2 (19,3) | 48,8 (19,2) |
| Odsetek mężczyzn | bd | bd |
| Odsetek pacjentów z objawami choroby trwającymi do 7 dni | 76% | 70% |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥ 3 w zmodyfikowanej skali Hughesa | | 100% |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat dawkowania | Gammagard w dawce 0,4 g/kg w ciągu kolejnych 5 dni (dawka całkowita 2g/kg) | Wymiana 200-250 ml osocza/kg w 5-ciu zabiegach w ciągu 7-14 dni techniką ciągłego przepływu |
| Okres obserwacji | | 6 mies. |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | | II A |
| Testowana hipoteza | | <i>equivalence</i> |
| Randomizacja | Tak, metoda blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy | |
| Ukrycie kodu alokacji | | Tak; prawidłowe |
| Zaślepienie | | Brak |
| Metoda analizy wyników | (nie uwzględniono pacjentów, którzy opuścili badanie zaraz po randomizacji) | |
| Utrata z badania oraz przyczyny (n) | | 1/147 (1%) |
| | – | Utrata z okresu obserwacji (1) |
| Ocena w skali Jadad | | 2/5 pkt |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Holandia) | |
| Sponsor badania | Baxter Healthcare i Amerykański Czerwony Krzyż | |

a) W badaniu zrandomizowano początkowo 150 pacjentów, jednak 3 opuściło badanie zaraz po randomizacji, gdyż nie spełniali kryteriów włączenia.

Wang 2001

Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE oraz GKS u pacjentów pediatrycznych z ZGB

| Wang 2001 | | |
|---|--|--|
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> Dzieci z ZGB (kryteriów diagnostycznych nie sprecyzowano) | <ul style="list-style-type: none"> bd | |
| Punkty końcowe | | |
| Oceniane pkt końcowe: czas do rozpoczęcia rekonwalescencji, czas do częściowej poprawy zdrowia lub wzrost siły mięśniowej o 1pkt, czas do całkowitego ustąpienia objawów ze strony nerwów czaszkowych i oddechowych i poprawa siły mięśniowej ≥ 2 pkt | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVlg | PE |
| Liczba pacjentów | 20 | 18 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | bd | bd |
| Odsetek mężczyzn | bd | bd |
| Średni czas trwania objawów [dni] | bd | bd |
| Średni stopień niesprawności | bd | bd |
| Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności ≥ 3 w skali Hughesa | bd | bd |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat leczenia | IVlg w dawce 0,2–0,3 g/kg przez 5–6 kolejnych dni oraz 4–5 mg GKS przez 5–6 dni z możliwością dalszego kontynuowania | wymiana 500–1500 ml osocza w ciągu 5–10 dni oraz 5 mg GKS przez 5 dni z możliwością dalszego kontynuowania |
| Okres obserwacji | bd | |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | II A | |
| Testowana hipoteza | bd | |
| Randomizacja | Tak; metody nie opisano | |
| Ukrycie kodu alokacji | bd | |
| Zaślepienie | brak | |
| Metoda analizy wyników | bd | |
| Utrata z badania oraz przyczyny | bd | |
| Ocena w skali Jadad | 1/5 | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Chiny) | |

| Wang 2001 | |
|-----------------|----|
| Sponsor badania | bd |

Charakterystyka przygotowana w oparciu o dane z przeglądu Hughes 2012; brak dostępu do pełnego tekstu.

15.2.2 PZPD

| Dyck 1994 | | |
|---|---|---|
| Randomizowane, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE w populacji pacjentów z PZPD | | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | |
| <ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowana PZPD wg kryteriów Dyck 1993; Niesprawność postępująca lub w stopniu ciężkim (≥ 15 pkt w skali niesprawności NDS) | <ul style="list-style-type: none"> Leczenie IVIg lub PE w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; Zmiana innego dowolnego leczenia w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania. | |
| Punkty końcowe | | |
| Oceniane pkt końcowe: zmiana stopnia niesprawności w skali NDS, zmiana zsumowanego potencjału czynnościowego mięśni (nerw podśrodkowy, łokciowy, strzałkowy), zmiana zsumowanej aktywności sensorycznej nerwów podśrodkowego oraz łydkowego, odczuwanie wibracji | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVIg | PE |
| Liczba pacjentów ^a | 10 | 9 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 51 (18) | 39 (17) |
| Odsetek mężczyzn | 60% | 44% |
| Średni stopień niesprawności w skali NDS (SD) | 68 (28) | 83 (40) |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat badania | IVIg → PE vs PE → IVIg Badanie typu <i>cross-over</i> : pacjenci po randomizacji przez 6 tyg. otrzymywali IVIg lub PE, a następnie po okresie <i>wash-out</i> (6 tyg.) przez kolejne 6 tyg. otrzymywali odpowiednio PE lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia (brak odpowiedzi na leczenie zastosowane w I fazie, nawrót choroby) | |
| Schemat leczenia | 0,4 g/kg/tydz. podawane w jednej infuzji przez pierwsze 3 tyg. następnie zmniejszenie dawki do 0,2 g/kg/tydz. przez kolejne 3 tyg. | 2 zabiegi PE w ciągu tygodnia przez 3 tyg., następnie 1 zabieg PE w tygodniu przez kolejne 3 tyg. |
| Okres obserwacji | 6 tyg. | |

| Dyck 1994 | |
|-------------------------------------|---|
| Metodyka | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | IIA |
| Testowana hipoteza | bd |
| Randomizacja | Tak; brak opisu metody |
| Ukrycie kodu alokacji | Bd |
| Zaślepienie | Brak; przy czym ocenę niesprawności pacjentów przeprowadzał zaślepiiony badacz |
| Metoda analizy wyników | miTT (pacjenci, którzy otrzymali dwa rodzaje leczenia, lub pacjenci, którzy ukończyli jedna fazę badania) |
| Utrata z badania oraz przyczyny (n) | 3/20 (15%) ^b Zmiana ośrodka (2); bd (1) |
| Ocena w skali Jadad | 2/5 |
| Lokalizacja badania | Jednoośrodkowe (USA) |
| Sponsor badania | Grant naukowy |

a) Do badania włączono 20 pacjentów, jednak charakterystykę podano dla 19 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jedną fazę badania;

b) Do drugiej fazy badania nie przeszło łącznie 7 osób (35% pacjentów).

| Hughes 2001 | |
|---|---|
| Randomizowane, podwójnie zaślepienie, skrzyżowane badanie kliniczne zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z GKS w populacji pacjentów z PZPD | |
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
| <ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowane przez neurologa PZPD; Postępujące objawy dysfunkcji czuciowo-ruchowej w >1 kończynie w następstwie neuropatii rozwijającej się > 2 mies.; Zredukowane lub zniesione odruch ścięgnięste; W badaniu PMR < 10 limfocytów/μl; Spełnienie kryteriów elektrodiagnostycznych wg INCAT; Znacząca niesprawność w górnej lub dolnej kończynie; Stan stabilny lub postępujący choroby. | <ul style="list-style-type: none"> Inne choroby systemowe, które mogą powodować neuropatie; Ciąża, Inne poważne choroby współtowarzyszące, lub deficyt neurologiczny w wywiadzie; Znane reakcja alergiczna na IVIg; Poważne zaburzenia oddychania; Leczenie IVIg, PE lub z użyciem innych preparatów immunomodulujących w ciągu 6 tyg. przed randomizacją (wyj. azatiopryna w stałej dawce) Wiek < 18 lat; Objawy czysto ruchowe; Wcześniej niepowodzenie terapii GKS lub IVIg. |

| Hughes 2001 | | |
|--|---|---|
| Punkty końcowe | | |
| Oceniane pkt końcowe: zmiana stopnia niesprawności w skali INCAT po 2 tyg., zmiana szybkości pokonania dystansu 10 m, zmiana szybkości wykonania testu 9-dołków, siła chwytu, niesprawność w skali Rotterdam, niesprawność w skali mRS, duszności w skali MRC, jakość życia, zmiana parametrów elektrodiagnostycznych, bezpieczeństwo | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Cecha populacji | IVIg | Prednizolon |
| Liczba pacjentów | | 32 |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 54,1 (17,1) |
| Odsetek mężczyzn | | 66% |
| Średni czas trwania choroby (SD) [lata] | | 5,2 (7,1) |
| Średni stopień niesprawności w skali INCAT (SD) | | 3,81 (1,71) |
| Interwencja i komparator | | |
| Schemat badania | IVIg → GKS vs GKS → IVIg Badanie typu <i>cross-over</i> : pacjenci po randomizacji otrzymywali IVIg lub GKS, a następnie po okresie <i>wash-out</i> (4 tyg.) odpowiednio GKS lub IVIg, jeśli dalej wymagali leczenia (brak odpowiedzi na leczenie zastosowane w I fazie, nawrót choroby) | |
| Schemat leczenia | 1,0 g/kg podawany przez kolejne 2 dni lub 2,0 g/kg podawane w ciągu 24 godz. | 60 mg przez 2 pierwsze tygodnie, następnie stopniowe zmniejszanie dawki o 10mg/tydz. przez kolejne 4 tyg. |
| Okres obserwacji | | 6 tyg. |
| Metodyka | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTM | | IIA |
| Testowana hipoteza | | bd ^a |
| Randomizacja | Tak, blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek | |
| Ukrycie kodu alokacji | | Tak |
| Zaślepienie | Tak – podwójne; opis prawidłowy | |
| Metoda analizy wyników | | PP |

| Hughes 2001 | |
|--|---|
| | 8/32 (25%) ^a |
| Utrata z badania oraz przyczyny (n) | Stabilna poprawa po I fazie leczenia IVIg (3); nawrót choroby po IVIg i wycofanie z leczenia (1); poprawa po IVIg z nagłym pogorszeniem na GKS, skutkujące wycofaniem z leczenia (1); zdiagnozowanie nowotworu (1); zdiagnozowanie objawów psychozy po GKS i wycofanie z leczenia (1); brak poprawy na GKS i wycofanie z leczenia (1) |
| Ocena w skali Jadad | 5/5 |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Europa) |
| Sponsor badania | Grant z Guillain-Barre Syndrom Support Group Firma Novartis dostarczyła IVIg oraz PLC |

a) Badanie nie było zaprojektowane do oceny różnic między interwencjami;

b) Do drugiej fazy badania nie przeszło łącznie 7 osób (22% pacjentów).

15.3 SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA PRZEGLĄDU HOES 2009

Tabela 58.

Ocena systematyczności opracowań wtórnych wg kryteriów Cooka [70]

| Kryteria systematyczności wg Cooka | Hoes 2009 |
|---|-----------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze | TAK |
| Pełna strategia wyszukiwania | TAK |
| Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych | TAK |
| Krytyczna analiza włączonych badań | TAK |
| Prawidłowa jakościowa i /lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych | TAK |

Tabela 59.

Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego dla porównania IVIg vs PE

| Badania wtórne | Oceniane interwencje | Metodyka | Odnalezione badania |
|------------------------|---|--|--|
| Hoes 20009 [88] | GKS podawane doustnie >3 mies. w dawce ≤30 mg | <p>Populacja docelowa: Dorośli pacjenci z chorobami o charakterze zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów, polimialgia reumatyczna, nieswoiste zapalenie jelit, toczeń systemowy, przewlekła obturacyjna choroba płuc)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Data odcięcia, przeszukane bazy danych: Pubmed, EMBASE, CINAHL (28 lutego 2008)</p> <p>Analiza danych: Ilościowa</p> | <p>Liczba badań włączonych: 28</p> <p>Liczba pacjentów: 2382</p> |

15.4 BADANIA W TOKU

Nie odnaleziono badań w toku spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

15.5 BADANIA WYKLUCZONE

| Badanie | Przyczyna wykluczenia |
|----------------------------|---|
| ZGB | |
| Fergusson 2005 [94] | Przeгляд systematyczny uwzględniający mniejszą liczbę badań niż przegląd Hughes 2012 [71]. Data przeszukania w przeglądzie: 2003 rok. |
| Gurcan 2007 [95] | Przeгляд nie spełnia warunków systematyczności wg Cooka: brak krytycznej oceny włączonych badań, brak wnioskowania uwzględniające wiarygodność badań. W opracowaniu przedstawiono wnioski końcowe bez uwzględnienia pozycji komparatorów. |
| McDaneld 2010 [96] | Przeгляд nie spełnia warunków systematyczności wg Cooka: brak przedstawionych kryteriów włączenia/wykluczenia, brak przedstawionej strategii wyszukiwania, brak krytycznej oceny włączonych badań. |
| Kumar 2006 [97] | Brak dostępu (etap I) |
| Xu 2008 [98] | Brak dostępu (etap II) |

| Badanie | Przyczyna wykluczenia |
|----------------------------|--|
| PZPD | |
| Bright 2014 [99] | Populacja: w przeglądzie kwalifikowano badania przeprowadzone wśród pacjentów z MMN jako PZPD |
| Gaebel 2009 [100] | Przegląd w dostępnej formie nie spełnia warunków systematyczności wg Cooka: brak przedstawionej strategii wyszukiwania, brak krytycznej oceny włączonych badań. |
| Gurcan 2007 [95] | Przegląd nie spełnia warunków systematyczności wg Cooka: brak krytycznej oceny włączonych badań, brak wnioskowania uwzględniające wiarygodność badań. W opracowaniu przedstawiono wnioski końcowe bez uwzględnienia pozycji komparatorów. |
| McMillan 2013 [101] | Przegląd nie spełnia warunków systematyczności wg Cooka: brak przedstawionych kryteriów włączenia/wykluczenia, brak przedstawionej strategii wyszukiwania, brak krytycznej oceny włączonych badań. |
| Schaik 2002 [102] | Publikacja dodatkowa do pierwszej wersji przeglądu systematycznego <i>The Cochrane Collaboration</i> na temat skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w PZPD (obecnie: Eftimov 2013 [72]) |
| Hughes 2002 [103] | Brak dostępu (etap I) |

15.6 FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Tabela 60.

Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

| Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych | | |
|--|-------------------|-----------|
| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja |
| Czy badanie opisano jako randomizowane? | | |
| Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? | | |
| Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę? | | |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji? | | |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia? | | |
| | Suma | |

15.7 FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH

| Badanie | OB. [tyg.] | Interwencja X | | Interwencja Y | | MD [95% CI] |
|---------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | |
| | | | | | | |

| Badanie | OB. [tyg.] | Interwencja X | | Interwencja Y | | RR [95% CI] |
|---------|---------------|---------------|---------|---------------|---------|-------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | |
| | | | | | | |