



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon
we wskazaniu:
Zespół Tourette'a

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

Opracowanie nr: OT.4221.33.2021
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.13.2018)

Data ukończenia: 16.06.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Zespół Tourette'a	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	30
4. Źródła.....	34
5. Załączniki.....	35
5.1. Wykaz leków zawierających rysperydon, arypiprazol, topiramata, sulpiryd, zyprazydon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	35
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	41

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4320.13.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 210/2018 (nr w BIP 140/2018) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: rysperydon, sulpiryd, aripiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystykach produktów leczniczych, tj.: zespole Tourette'a. Niniejsze opracowanie, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, dotyczy: rysperydonu, aripiprazolu, topiramatu, sulpirydu oraz zyprazydonu we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Tourette'a.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje finansowane ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1. „Wykaz leków zawierających rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania” do niniejszego aneksu.

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

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 02.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:

- European Society for the Study of Tourette syndrome (ESSTS);
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP);
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN);
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND);

oraz przeszukano następujące źródła:

- PubMed z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących jednostki chorobowej;
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: „guideline”, „international”, „european”, „Tourette syndrom” oraz „wytyczne/rekomendacje/zalecenia/postępowanie” i „zespół Tourette'a”. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Skupiono się na rekomendacjach dot. farmakoterapii w leczeniu zespołu Tourette'a.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w zespole Tourette'a: polskiej grupy ekspertów (Janik 2018) oraz wytyczne amerykańskie (AAN 2019).

Na podstawie wytycznych przedstawionych w pracy Janik 2018 można wskazać, że neuroleptyki są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w pracy wymieniono m.in. oceniane w niniejszym opracowaniu neuroleptyki [poziom rekomendacji]: rysperydon [A], arypiprazol [B], zyprazydon [B], sulpiryd [B]). Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol.

Ponadto wskazano, iż w sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę. Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát [poziom rekomendacji: B] są lekami trzeciego wyboru.

W wytycznych praktyki klinicznej AAN 2019 wskazano na możliwość stosowania w leczeniu tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi m.in.: leki przeciwpsychotyczne (w tym oceniane w niniejszym opracowaniu rysperydon, arypiprazol i zyprazydon) oraz topiramát. W pracy nie wskazano preferowanych leków stosowanych w ramach poszczególnych rzutów leczenia. W rekomendacji nie odniesiono się do możliwości terapii z zastosowaniem sulpirydu.

Odnalezione wytyczne są zgodne z wytycznymi przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. W poprzednim opracowaniu Agencji określono, że: „Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu tików stosuje się leki: rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna. Sulpiryd wymieniany jest w 2 wytycznych: amerykańskich (AACAP 2013) oraz europejskich (ESSTS 2011), topiramát w 1 wytycznych kanadyjskich (Pringsheim 2012), klonazepam w 1 wytycznych amerykańskich (AACAP 2013).”

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Janik 2018 (Polska)	<p><u>Rekomendacje polskiej grupy ekspertów dotyczące postępowania w tikach i zespole Gillesa de la Tourette'a.</u></p> <p>Leczenie tików. Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie tików — zarówno behawioralne, jak i farmakologiczne — należy podejmować wtedy, gdy ich nasilenie zaburza codzienne funkcjonowanie, co oznacza negatywny wpływ na naukę (u dzieci),

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																																																																								
	<p>pracę zawodową (u dorosłych), relacje z rówieśnikami oraz gdy tiki powodują obrażenia ciała i ból lub pacjent sam prosi o zastosowanie leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychoedukacja jest pierwszym i obowiązkowym elementem postępowania terapeutycznego; • Interwencje behawioralne oparte na technice odwracania nawyku (HR, ang. habit reversal) lub terapii ekspozycyjnej z powstrzymaniem reakcji (ERP, ang. exposure and response prevention) stanowią postępowanie z wyboru; • Jeśli terapia behawioralna jest niemożliwa do przeprowadzenia lub okazała się nieskuteczna, to należy podjąć leczenie farmakologiczne; • Leczenie farmakologiczne przynosi szybszą poprawę kliniczną niż terapia behawioralna, dlatego, jeśli konieczne jest uzyskanie szybkiej poprawy, to należy zastosować neuroleptyk przed terapią behawioralną; • Neuroleptyki (w tekście pracy wymieniono: pimozyd, haloperidol, rysperydon, arypiprazol, zyprazydon, sulpiryd, tiapryd i metoklopramid. Ze wskazaniem, że w praktyce klinicznej metoklopramid nie jest stosowany) są najskuteczniejszymi lekami ograniczającymi tiki, ale ich stosowanie jest związane z najwyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych; • Jako lek pierwszego wyboru rekomenduje się arypiprazol; • W sytuacji istotnych objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) towarzyszących tikom jako lek pierwszego wyboru zaleca się klonidynę lub guanfacynę; • W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji jednego neuroleptyku należy podjąć terapię innym lekiem z tej grupy; • Jeśli występują nasilone działania niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków neuroleptycznych, to należy rozważyć zastosowanie klonidyny jako leku drugiego wyboru; • Neuroleptyk klasyczny (pimozyd lub haloperidol), klonidyna (tiki bez objawów ADHD przy dobrej tolerancji neuroleptyków) oraz topiramát są lekami trzeciego wyboru; • Z powodu ryzyka uzależnienia benzodiazepiny można stosować wyłącznie doraźnie lub przez krótki czas w przypadku znacznego nasilenia tików; • Zastosowanie tetrabenazyny i zabieg głębokiej stymulacji mózgu (DBS, ang. deep brain stimulation) można rozważyć w sytuacji nieskuteczności wszystkich dostępnych metod leczenia. <p>W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie najczęściej stosowanych leków zmniejszających tiki przedstawione w pracy Janik 2018.</p> <table border="1" data-bbox="395 1167 1385 1709"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka początkowa [mg]</th> <th>Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Neuroleptyki atypowe</td> </tr> <tr> <td>Arypiprazol</td> <td>2,5</td> <td>5–30</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Rysperydon</td> <td>0,25</td> <td>0,25–6</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Sulpiryd</td> <td>50</td> <td>2–10 mg/kg mc. (200–400)</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Tiapryd</td> <td>50</td> <td>2–10 mg/kg mc. (300–900)</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Zyprazydon</td> <td>5</td> <td>5–40</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Neuroleptyki klasyczne</td> </tr> <tr> <td>Haloperidol</td> <td>0,25–0,5</td> <td>0,25–15</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Pimozyd</td> <td>0,5</td> <td>1–8</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Alfa2-agoniści</td> </tr> <tr> <td>Klonidyna</td> <td>0,0375</td> <td>0,1–0,3</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Leki przeciwpadaczkowe</td> </tr> <tr> <td>Topiramát</td> <td>25</td> <td>50–200</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Klonazepam</td> <td>0,5</td> <td>1,5–6</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Inne</td> </tr> <tr> <td>Tetrabenazyna</td> <td>12,5</td> <td>37,5–150</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>Toksyna botulinowa</td> <td>Różna</td> <td>Różna</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie przedstawiono <i>Źródło finansowania:</i> Autorzy deklarują brak źródeł finansowania. <i>Poziom rekomendacji:</i> brak danych</p>	Lek	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]	Poziom rekomendacji	Neuroleptyki atypowe				Arypiprazol	2,5	5–30	B	Rysperydon	0,25	0,25–6	A	Sulpiryd	50	2–10 mg/kg mc. (200–400)	B	Tiapryd	50	2–10 mg/kg mc. (300–900)	B	Zyprazydon	5	5–40	B	Neuroleptyki klasyczne				Haloperidol	0,25–0,5	0,25–15	A	Pimozyd	0,5	1–8	A	Alfa2-agoniści				Klonidyna	0,0375	0,1–0,3	A	Leki przeciwpadaczkowe				Topiramát	25	50–200	B	Klonazepam	0,5	1,5–6	C	Inne				Tetrabenazyna	12,5	37,5–150	C	Toksyna botulinowa	Różna	Różna	B
Lek	Dawka początkowa [mg]	Dawka terapeutyczna (zakres) [mg]	Poziom rekomendacji																																																																						
Neuroleptyki atypowe																																																																									
Arypiprazol	2,5	5–30	B																																																																						
Rysperydon	0,25	0,25–6	A																																																																						
Sulpiryd	50	2–10 mg/kg mc. (200–400)	B																																																																						
Tiapryd	50	2–10 mg/kg mc. (300–900)	B																																																																						
Zyprazydon	5	5–40	B																																																																						
Neuroleptyki klasyczne																																																																									
Haloperidol	0,25–0,5	0,25–15	A																																																																						
Pimozyd	0,5	1–8	A																																																																						
Alfa2-agoniści																																																																									
Klonidyna	0,0375	0,1–0,3	A																																																																						
Leki przeciwpadaczkowe																																																																									
Topiramát	25	50–200	B																																																																						
Klonazepam	0,5	1,5–6	C																																																																						
Inne																																																																									
Tetrabenazyna	12,5	37,5–150	C																																																																						
Toksyna botulinowa	Różna	Różna	B																																																																						
AAN 2019 (USA)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczą leczenie tików u osób z zespołem Tourette'a i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi.</p> <p><u>Agoniści receptorów alfa* w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni informować osoby cierpiące na tiki ze współistniejącym ADHD, że stosowanie agonistów receptorów α2 adrenergicznych może przynieść korzyść w odniesieniu do obu wskazań (siła zalecenia B); 																																																																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni przypisywać leki z grupy agonistów receptorów α_2 adrenergicznych w leczeniu tików, jeżeli korzyść z ich stosowania przewyższa ryzyko (siła zalecenia B); • Lekarze muszą informować pacjentów o częstych efektach ubocznych stosowania leków z grupy agonistów receptorów α_2 adrenergicznych, włączając w to sedację (siła zalecenia A); • Lekarze muszą monitorować tętno i ciśnienie krwi u pacjentów z tikami leczonych lekami z grupy agonistów receptorów α_2 adrenergicznych (siła zalecenia A); • Lekarze przypisujący guanfacynę o przedłużonym uwalnianiu muszą monitorować odcinek QTc u pacjentów z historią zaburzeń kardiologicznych w wywiadzie, u pacjentów stosujących inne leki wydłużające odcinek QT oraz u pacjentów, u których w rodzinie występował zespół wydłużonego odcinka QT (siła zalecenia A); • Lekarze kończący leczenie lekami z grupy agonistów receptorów α_2 adrenergicznych muszą stopniowo zmniejszać ich dawki w celu uniknięcia wystąpienia nadciśnienia z odbicia (siła zalecenia A). <p><u>Leki przeciwpyszotyczne** w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze mogą przepisać leki przeciwpyszotyczne w leczeniu tików, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (siła zalecenia C); • Lekarze muszą informować pacjentów o względnej skłonności leków przeciwpyszotycznych do wywoływania pozapiramidowych, hormonalnych i metabolicznych działań niepożądanych, aby umożliwić podejmowanie decyzji, który lek przeciwpyszotyczny powinien zostać przepisany (siła zalecenia A); • Lekarze przepisujący leki przeciwpyszotyczne w leczeniu tików muszą przepisywać najniższą skuteczną dawkę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (siła zalecenia A); • Lekarze przepisujący leki przeciwpyszotyczne w leczeniu tików powinni monitorować zaburzenia ruchowe wywołane przez leki oraz metaboliczne i hormonalne działania niepożądane leków przeciwpyszotycznych, stosujących protokoły monitorowania oparte na dowodach (siła zalecenia B); • Lekarze przepisujący leki przeciwpyszotyczne w leczeniu tików muszą wykonać EKG i zmierzyć odstęp QTc przed i po rozpoczęciu leczenia pimozydem lub zyprazydonem lub w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwpyszotycznych z innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT (siła zalecenia A); • Próbując odstawić leki przeciwpyszotyczne w leczeniu tików, lekarze powinni stopniowo zmniejszać przyjmowane dawki leków przez kilka tygodni lub miesięcy, aby uniknąć dyskinez odstawieniowych (siła zalecenia B). <p><u>Iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarz może zlecić iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu zlokalizowanych i uciążliwych prostych tików ruchowych u młodzieży w wieku dojrzewania i dorosłych, jeżeli korzyści takiej terapii przeważają nad ryzykiem (siła zalecenia C); • Lekarz może zlecić iniekcje toksyny botulinowej w leczeniu agresywnych lub powodujących ciężką niesprawność tików głosowych u starszej młodzieży w wieku dojrzewania i dorosłych, jeżeli korzyści takiej terapii przeważają nad ryzykiem (siła zalecenia C); • Lekarz musi poinformować pacjenta z tikami, że iniekcje toksyny botulinowej mogą spowodować przemijające działania niepożądane w postaci osłabienia mięśni i ściszenia głosu (siła zalecenia A). <p><u>Topiramát w leczeniu tików:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze powinni przepisywać topiramát w leczeniu tików, gdy korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (siła zalecenia B); • Lekarze muszą informować pacjentów o częstych działaniach niepożądanych topiramatu, w tym o problemach poznawczych i językowych, senności, utracie wagi i zwiększonym ryzyku wystąpienia kamicy nerkowej (siła zalecenia A); <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wytyczne zostały opracowane przy wsparciu finansowym AAN.</p> <p><u>Poziomy rekomendacji:</u></p> <p>Przy opracowywaniu wytycznych stosowano zmodyfikowaną skalę GRADE. Gdy istnieją wystarczające dowody na poparcie wnioskowania o zastosowaniu interwencji (tj. stosunek korzyści do ryzyka sprzyja interwencji), panel ekspertów przypisuje jedno z trzech oznaczeń rekomendacji : A, B lub C. Każdemu oznaczeniu odpowiada czasownik pomocniczy, który określa poziom siły zalecenia.</p> <p>A- najsilniejszy poziom rekomendacji, oznaczony przez użycie czasownika pomocniczego „musi”. Zalecenia te opierają się na dużym zaufaniu do dowodów i wymagają zarówno dużej korzyści, jak i niskiego ryzyka;</p> <p>B- odpowiada czasownikowi pomocniczemu „powinno”. Takie zalecenia opierają się na mniej rygorystycznych wymaganiach, ale nadal opierają się na dowodach i relacji korzyści do ryzyka.</p> <p>C- najniższy poziom zaleceń, odpowiada czasownikowi pomocniczemu „może”, którą AAN uważa za przydatną (ang. useful) w praktyce klinicznej i która mieści w sobie najwyższy stopień zmienności (ang. practice variation).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Wytoczne AAN 2019 uzyskały aprobatę Child Neurology Society i European Academy of Neurology we wrześniu 2018 roku. * W tekście wytycznych wymieniono: guanfacynę oraz klonidynę. ** W tekście wytycznych wymieniono: haloperidol, rysperydon, aripiprazol, tiapryd, pimozyd, zyprazydon i metoklopramid.

AAN - American Academy of Neurology

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Zespół Tourette'a

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających: rysperydon, arypiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon w leczeniu zespołu Tourette'a. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 28.05.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 20.07.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.13.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci z zespołem Tourette'a, dopuszczano także publikacje obejmujące szerszą populację, tj. z zaburzeniami tikowymi;

Interwencja: arypiprazol, rysperydon, sulpiryd, topiramát, zyprazydon;

Komparator: dowolny;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianych interwencji w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania RCT (w przypadku braku ich włączenia do przeglądów systematycznych);

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

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno nowe badanie RCT (Tao 2019) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu względem walproinianu sodu w analizowanym wskazaniu.

Odnaleziono także siedem przeglądów systematycznych – Coustals 2021, Conte 2020, Iasevoli 2020, Yu 2020, Mittal 2019, Pringsheim 2019 i Lee 2018, w których przeprowadzono analizę skuteczności i/lub bezpieczeństwa przynajmniej jednej z ocenianych substancji czynnych (arypiprazolu, rysperydonu, topiramatu, zyprazydonu, sulpirydu) w leczeniu zespołu Tourette'a. W ramach pracy Yu 2020 i Pringsheim 2019 dokonano metaanalizy wyników.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badania wtórne – przeglądy systematyczne

Coustals 2021

Cel:

Celem przeglądu systematycznego była prezentacja możliwie najszerszego zastosowania arypiprazolu u dzieci i młodzieży, na podstawie dostępnych wyników badań.

Metodyka:

W ramach przeglądu systematycznego dokonano przeszukiwania baz danych: Medline i Embase z użyciem słów kluczowych „aripiprazole” oraz „child” lub „adolescent” od 2000 roku do 2019 roku (ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 09.04.2019 r.). W przeglądzie wyróżniono trzy podtematy:

dane epidemiologiczne dotyczące arypiprazolu, badania skuteczności i tolerancję. W poniższym raporcie zostały przedstawione tylko dane dotyczące skuteczności oraz tolerancji w zespole Tourette'a oraz zaburzeniach tikowych, które nie zostały przedstawione w poprzednim raporcie Agencji z 2018 roku (OT.4320.13.2018).

Wyniki:

Odnalezione w wyniku wyszukiwania publikacje podzielono na badania pierwotne oraz opracowania wtórne (metaanalizy). W tabeli poniżej podsumowano wszystkie badania pierwotne dotyczące skuteczności, w których w co najmniej w jednym z ramion zastosowano arypiprazol u dzieci i młodzieży.

Tabela 2. Badanie pierwotne dotyczące skuteczności aripiprazolu w zespole Tourette'a i zaburzeniach tikowych przedstawione w przeglądzie systematycznym Coustals 2021

Badanie	Typ badania	Wiek, wskazanie	N	Interwencja	Komparator	Miara skuteczności	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu
Yoo et al. (2013)	Podwójnie zaślepienie RCT, czas trwania – 10 tyg.	6 – 18 lat; TS	61	Aripiprazol (APZ)	Placebo (PLC)	Całkowity wynik YGTSS (pierwszorzędowy punkt końcowy); CGI-S	Znacząca poprawa w tikach w grupie stosującej APZ w porównaniu do PLC (p= 0,196)	Znacząca poprawa w CGI- S w grupie stosującej APZ w porównaniu do PLC
Sallee et al. (2017)	Podwójnie zaślepienie RCT, czas trwania – 8 tyg.	7 – 17 lat; TS	133	<u>Niska dawka APZ:</u> 5 mg/dzień jeśli <50 kg; 10 mg/dzień jeśli ≥50 kg; <u>Wyższa dawka APZ</u> 10 mg/dzień jeśli <50 kg; 20 mg/dzień jeśli ≥50 kg;	PLC	Całkowity wynik YGTSS (pierwszorzędowy punkt końcowy); CGI-S, SNAP-IV, CY-BOCS, CDRS-R, PARS	Znacząca poprawa w tikach (YGTSS total tic score) w 8 tyg. w grupie stosującej APZ w niższej dawce (p= 0,002) oraz w grupie stosującej APZ w wyższej dawce (p< 0,001) w porównaniu do PLC	Znacząca poprawa w zakresie tików (całkowity wynik YGTSS) w porównaniu z PLC od 1. do 8. tyg. w przypadku APZ w dużej dawce i we wszystkich punktach czasowych, w przypadku niskiej dawki w 2. tyg.; zauważalne rozdzielanie w całkowitym wyniku YGTSS w zależności od dawki APZ do 4 tygodnia; Znacząca poprawa CGI od 1 do 8 tygodnia przy obu dawkach APZ w porównaniu z PLC; Znacząca poprawa objawów ADHD/ODD (SNAP-IV) tylko w grupie z wysoką dawką APZ w porównaniu z PLC; Brak istotnej różnicy w obu dawkach w porównaniu z PLC w objawach obsesyjno- kompulsywnych (CY- BOCS), depresyjnych (CDRS-R) i lękowych (PARS)
Ghanizadeh (2016)	Otwarte RCT, czas trwania – 8 tyg.	6 – 18 lat, zaburzenia tikowe	36	APZ, 4,5 mg x 2 razy w tygodniu	APZ 4,0 mg dziennie	YGTSS	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami (p= 0,3)	Brak istotnej statystycznie interakcji czas do leczenia dla obu dawek (p = 0,4); Przez 2 tygodnie przed badaniem, pacjenci z obu grup otrzymywali APZ (do 7,5 mg) dziennie.
Wang et al. (2017)	Otwarte, nierandomizowane badanie, czas trwania – 8 tyg.	7 – 20 lat; TS	26	APZ, 9,4 ± 3,7 mg/dzień	brak	YGTSS, SAICA, PSI	Znacząca poprawa we wszystkich wynikach podskali YGTSS (tiki motoryczne, tiki	Znacząca poprawa zachowań w domu (SAICA, p <0,01) i stresu rodzicielskiego (domena dzieci PSI, p <0,05)

Badanie	Typ badania	Wiek, wskazanie	N	Interwencja	Komparator	Miara skuteczności	Wyniki	Komentarz autorów przeglądu
							foniczne, całkowity wynik tików i upośledzenie; $p < 0,001$)	

YGTSS– Globalna Skala Nasilenia Tików, ang. Yale Global Tic Severity Scale; CGI–S– skala oceny Clinical Global Impression; SNAP–IV– The Swanson, Nolan, and Pelham Rating Scale, CY–BOCS– Children's Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale, CDRS–R– Children's Depression Rating Scale, PARS– The Pediatric Anxiety Rating Scale; ADHD– zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, ang. attention–deficit/hyperactivity disorder; ODD– zaburzenia opozycyjno–buntownicze, ang. oppositional defiant disorder; SAICA– Social Adjustment Inventory for Children and Adolescents, PSI– Parenting Stress Index; RBCT– randomizowane, zaślepienie badania kontrolne; ang. randomized blinded controlled trial; RCT– randomizowane badania kontrolne, ang. randomized controlled trial; TS– syndrome Tourette'a;

W tabeli poniżej przedstawiono metaanalizy dotyczące skuteczności aripiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a opisane w przeglądzie Coustals 2021.

Tabela 3. Metaanalizy dotyczące oceny skuteczności aripiprazolu w zespole Tourette'a i zaburzeniach tikowych przedstawione w przeglądzie systematycznym Coustals 2021

Publikacja	Rodzaj włączonych badań	Wiek, wskazanie	Liczba badań (komparator)	Liczba pacjentów	Miary skuteczności	Wyniki	Ogólne wnioski (cytaty z publikacji)
Liu et al. (2016)	RBCT, OLT	4 – 19 lat, TS	1 RBCT (PLC); 9 OLTs, Czas trwania badań: 6-14 tyg.	302	YGTSS; CGI–S;	Znacząca poprawa w skali YGTSS total tic score oraz CGI–S z zastosowaniem APZ ($p < 0,001$)	Wielkości efektu ($p < 0,001$): całkowity wynik YGTSS: 1,99 (95%CI: 2,26; 1,72); CGI–S: –2,34 (95%CI: 2,96; 1,73); Istotna heterogeniczność między badaniami dla całkowitego wyniku YGTSS ($I^2= 57,8%$), w zależności od roku publikacji; głównie badania OLT
Zheng et al. (2016)	OLT	5 – 17 lat, TS	2 (TIA), Czas trwania badań: 8-12 tyg.	260	YGTSS	Brak istotnej różnicy między APZ i TIA w redukcji całkowitego wyniku YGTSS ($p= 0,42$)	Tylko dwa badania, z dużą heterogenicznością między badaniami ($I^2= 90%$)
Wang et al. (2017)	RBCT, RCT, OLT	3 – 17 lat, zaburzenia tikowe	10: 6 (HLP); 2 (TIA); 1 (RSP); 1 (TOP); 1 (PLC); Czas trwania badań: 4-12 tyg.	817	YGTSS	Brak istotnej różnicy w redukcji całkowitego wyniku YGTSS w przypadku APZ w porównaniu ze wszystkimi lekami z grup kontrolnych, a także oddzielnie z HLP i TIA	Brak istotnej różnicy pomiędzy APZ i wszystkimi lekami z grup kontrolnych w redukcji we wszystkich podskalach YGTSS (tiki motoryczne, tiki głosowe i upośledzenie), jak również pomiędzy APZ i HLP oddzielnie; Brak metaanalizy przeprowadzonej osobno dla APZ vs TOP lub RSP, ani względem PLC (dla każdego dostępne było tylko jedno badanie)

OLT– badanie otwarte, ang. open label trial; TIA– tiapryd; HLP– haloperidol; RSP– rysperydon; TOP– topiramát; EPS– objawy pozapiramidowe, ang. extrapyramidal symptoms; ESRS– extrapyramidal Symptom Rating Scale;

W tabeli poniżej przedstawiono badanie dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a opisane w przeglądzie Coustals 2021.

Tabela 4. Badanie dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu w zespole Tourette'a przedstawione w przeglądzie systematycznym Coustals 2021

Publikacja	Wiek, wskazanie	Interwencja	Komparator	Liczba pacjentów	Miary skuteczności	Wyniki	Ogólne wnioski (cytaty z publikacji)
Pringsheim et al. (2017)	6 –17 lat, TS; Czas trwania: 10 miesięcy (średnia, całkowita; zakres 1-30 miesięcy)	6 mg APZ	1,1 mg RSP	APZ = 30 RSP = 27	Pomiar EPS, parametry kliniczne (waga, BMI, obwód talii), parametry laboratoryjne (Glu, LDL–CHL, HDL–CHL, TG, insulina, AST, ALT)	Istotny wzrost BMI w czasie ($p < 0,001$), z istotną interakcją leku w czasie ($p = 0,041$): mniejszy przyrost w pierwszych miesiącach z APZ i szybszy wzrost później w porównaniu z RSP. Znaczący wzrost obwodu talii w czasie ($p < 0,001$), bez znaczącej interakcji leku w czasie. Znaczący wzrost EPS po leczeniu ($p < 0,001$), bez znaczącej interakcji leku w czasie. Brak istotnej różnicy między APZ i RSP dla jakiegokolwiek laboratoryjnego parametru metabolicznego po 3 (lub 6) i 12 miesiącach. Częstość występowania EPS z APZ: 43%, z parkinsonizmem (37%) i akatyzią (13%). Przypadki metabolicznych AE z APZ: przyrost masy ciała: 24%; wzrost LDL–CHL, spadek HDL–CHL, wzrost poziomu insuliny, wzrost AST i ALT: po 3% dla każdego; brak wzrostu Glu lub TG; Wskaźnik przerwania leczenia z APZ z powodu metabolicznych AE: 17%, z powodu EPS: 10%.	Hipoteza nieliniowego wzorca przyrostu BMI z APZ na podstawie wizualnej oceny zmian BMI tylko w czasie; Brak analizy statystycznej laboratoryjnych zmian metabolicznych w czasie ze szczególnym uwzględnieniem APZ; Brak pomiaru poziomu PRL u pacjentów leczonych APZ

AE– zdarzenia niepożądane (ang. adverse event); ALT– aminotransferaza alaninowa; AST– aminotransferaza asparaginianowa; BMI– body mass index; CHL– cholesterol; EPS- objawy pozapiramidowe (ang. extrapyramidal symptoms); HDL– lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high–density lipoprotein); Glu– glukoza; LDL– lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein); PRL– prolaktyna; RSP – rysperydon; TG– trójglicerydy.

Wnioski autorów:

Arypiprazol ma udowodnioną skuteczność w kilku wskazaniach u dzieci i młodzieży, w tym schizofrenii, chorobie afektywnej dwubiegunowej, zespole Tourette'a oraz zaburzeniach behawioralnych związanych z autyzmem i niepełnosprawnością intelektualną. Jednak jego zastosowanie wymaga monitorowania klinicznego i paraklinicznego w celu oceny występowania zdarzeń niepożądanych, które mogą podważyć stosunek korzyści do ryzyka. Ponadto powinno się ograniczać wypisywane recept dla wskazań pozarejestacyjnych, ponieważ wydają się odpowiadać za znaczną część stosowania arypiprazolu na całym świecie.

Conte 2020

Cel:

Celem pracy jest przedstawienie przeglądu na temat napadów furii (ang. Rage Attacks, RA) w zespole Tourette'a (TS) i przewlekłych zaburzeniach tikowych (Chronic Tic Disorder, CTD), dotyczących epidemiologii, związku występowania RA z nasileniem tików / chorobami współistniejącymi / stresorami psychospołecznymi i możliwych do zastosowania terapii oraz wynikami leczenia.

Metodyka:

Podstawowym źródłem literatury był System Biblioteczny Sapienza (Sistema Bibliotecario Sapienza, SBS) (styczeń 2008 – grudzień 2019). Dodatkowo dokonano systematycznego wyszukiwania 30 grudnia 2019 r. w następujących bazach danych: PsycArticles, PsycINFO, Medline, PubMed, Scopus i Web of Science. Autorzy wykorzystali także Google Scholar oraz listy referencyjne zaczerpnięte z pojedynczych artykułów, przeglądów i artykułów redakcyjnych. Przeszukanie bazy SBS odbyło się zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), w celu zidentyfikowania wszystkich odpowiednich badań opublikowanych przed styczniem 2020 r. Terminy zawarte w strategii wyszukiwania to: "Tourette", "tic disorder", "rage attacks", "rage", "impulse control disorder", "anger", "outburst", "intermittent explosive disorder", "aggression".

Wyniki:

Do przeglądu systematycznego włączono badanie retrospektywne, obserwacyjne Budman 2008, oceniające skuteczność arypiprazolu w leczeniu tików oraz współwystępujące RA u dzieci z TS, które nie zareagowały lub nie tolerowały wcześniejszego leczenia. Badanie wykazało skuteczność arypiprazolu w zmniejszaniu tików i wybuchów, pomimo 22% wskaźnika przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, akatyzyja i senność. W badaniu uczestniczyło 37 pacjentów, średnia wieku wyniosła 13,4 lata (8-18). Autorzy przeglądu ocenili jakość badania na 63% (The Crowe critical appraisal tool - quality score).

Wnioski:

Interwencje behawioralne wydają się być skuteczne w RA, podczas gdy dowody na skuteczność leków są ograniczone. RA może być uważany za główną chorobę współistniejącą w TS/CTD, która wymaga badań klinicznych w celu opracowania spersonalizowanego leczenia.

lasevoli 2020

Cel:

Ocena dostępnych dowodów klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach neurorozwojowych (ang. neurodevelopmental disorders, NDD).

Metodyka:

Przeszukano systematycznie bazę Pubmed pod kątem wszystkich opublikowanych badań od 1980 roku do 2020 roku dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach ze spektrum autyzmu (ASD), niepełnosprawności intelektualnej (ID), zespołach genetycznych (GS), zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zespole Tourette'a i zaburzeniach tikowych (TS). Uwzględniono wszystkie grupy wiekowe i rodzaje badań.

Do przeglądu systematycznego lasevoli 2020 włączono 8 badań RCT, w tym 3 dla arypiprazolu (Tao 2019, Sallee 2017, Yoo 2013), 4 dla rysperydonu (Gilbert 2004, Dion 2002, Gaffney 2002, Bruggeman 2001) oraz jedno badanie dla zyprazydonu (Sallee 2000) dotyczących zespołu Tourette'a. Do publikacji włączono także 12 badań otwartych, prospektywnych, w tym 9 dla arypiprazolu (Gerasch 2016, Wang 2016, Pringsheim 2017, Rizzo 2012, Wenzel 2012, Gulisano 2011, Lyon 2009, Duane 2006, Yoo 2006), 4 dla rysperydonu (Pringsheim 2017, Pringsheim 2010, Standor 2000, van der Linden 1994). W poniższej tabeli znajdują się skróty charakterystyki powyższych badań.

Tabela 5. Badania RCT i otwarte włączone do przeglądu systematycznego lasevoli 2020

Badania	Średni wiek pacjentów	Liczba pacjentów	Kraj	Substancja	Dawka (mg/dziennie)	Czas trwania
Badania RCT						
Tao 2019	9,9	24	Chiny	Arypiprazol	Początkowa dawka: 2,5-5 Końcowa dawka: 5-10	10 dni
Sallee 2017	11,1	133	USA Kanada Węgry Włochy	Arypiprazol	< 50 kg: 5-10	8 tyg.
					>50 kg: 10-20	
Yoo 2013	10,97	60	Korea	Arypiprazol	Początkowa dawka: 2 Końcowa dawka: 20	10 tyg.
Gilbert 2004	11	19	USA	Rysperydon	Początkowa dawka: 1 Końcowa dawka: 4	12 tyg.
				Pimozyd	Początkowa dawka: 1 Końcowa dawka: 2	
Dion 2002	32	48	Kanada	Rysperydon	Początkowa dawka: 0,125 Końcowa dawka: 6	56 dni
Gaffney 2002	11,37	24	USA	Rysperydon	1,5	8 tyg.
Bruggeman 2001	21,68	50	Belgia, Holandia, RPA	Rysperydon	3,8	12 tyg.
				Pimozyd	2,9	
Sallee 2000	11,5	28	USA	Zyprazydon	Początkowa dawka: 5 Końcowa dawka: 40	8 tyg.
Badania otwarte prospektywne						
Gerasch 2016	39,25	44	Niemcy	Arypiprazol e	Początkowa dawka: 2,5 mg/day Końcowa dawka: 30 mg/day	4-6 tyg.
Wang 2016	10,4	26	Tajwan	Arypiprazol	8	8 tyg.
Pringsheim 2017	11,3	57	Kanada	Rysperydon	1.1	10 mies.
				Arypiprazol	6	
Rizzo 2012	11,0	75	Wielka Brytania	Arypiprazol	Początkowa dawka: 1,25 Końcowa dawka: 15	2 lata
				Pimozyd	Początkowa dawka: 1 Końcowa dawka: 4	
Wenzel 2012	27,1	100	Niemcy	Arypiprazol	17,0	12 mies. (1-60)
Gulisano 2011	11,1	50	Włochy	Pimozyd	4,4	24 mies.
				Arypiprazol	5,3	
Pringsheim 2010	10,4	73	Kanada	Rysperydon	0,25-4,5	39.6 mies.
Lyon 2009	13,36	11	USA	Arypiprazol	4,5	10 tyg.
Duane 2006	15	15	USA	Arypiprazol	Początkowa dawka: 2,5 Końcowa dawka: 15	8 tyg.
Yoo 2006	11,93	14	Korea	Arypiprazol	10,89	8 tygodni
Sandor 2000	11,1	28	Kanada	Rysperydon	2	średnio 2 mies.
van der Linden 1994	30	11	Belgia	Rysperydon	Początkowa dawka: 1 Końcowa dawka: 6	4 tyg.

Do przeglądu włączono 8 badań retrospektywnych: 4 dla arypiprazolu (Cavanna 2012, Neuner 2012, Kawohl 2009, Budman 2008), 3 dla rysperydonu (Degrauw 2009, Margolese 2002, Robertson 1996) oraz jedno dla sulpirydu (Robertson 1990). Przegląd systematyczny zawierał także 8 opisów przypadków dotyczących wnioskowanego wskazania i badanych interwencji, w tym 6 dla arypiprazolu, 3 dla rysperydonu, 1 dla zyprazydonu oraz 1 sulpirydu.

Wyniki:*Zaburzenia metaboliczne*

Dzieci: Zbiorcze dane dotyczące przyrostu masy ciała i zmian metabolicznych u pacjentów z TS nie były jednoznaczne. Nie znaleziono wiarygodnych raportów dotyczących tempa przyrostu masy ciała. Umiarkowany przyrost masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzono dla aripiprazolu, kwetiapiny, olanzapiny i rysperydonu. Łagodny wzrost BMI stwierdzono dla aripiprazolu i pimozydu. Łagodny wzrost stężenia glukozy na czczo stwierdzono w przypadku aripiprazolu i rysperydonu.

Zmiany metaboliczne występowały niezwykle często zarówno w przypadku średnich, jak i niskich dawek rysperydonu podczas długotrwałego leczenia (badania otwarte prospektywne Pringsheim 2010, 2017). W badaniu długookresowym stwierdzono również, że aripiprazol zwiększa BMI i poziom glukozy we krwi jako efekt przewlekły. Warto zauważyć, że nie stwierdzono istotnej różnicy między rysperydonem a aripiprazolem pod względem metabolicznych skutków ubocznych (badanie otwarte prospektywne Pringsheim 2017).

Dorośli: U pacjentów z TS wysokie wskaźniki zaburzeń metabolicznych wykryto po podaniu rysperydonu.

Tabela 6. Średnia zmiana od wartości początkowych wybranych parametrów [lasevoli 2020]

Populacja	Substancja	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wzrost wagi (kg)	BMI (jednostki)	BMI (wynik standaryzowany)	Prolaktyna (ng/ml)	Stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	QTc (ms)
Populacja dzieci	Aripiprazol	5	202	1,7±0,1	0,7±0,2	-	-7,16±0,7	0,6±0,4	-
	Rysperydon	3	70	2,01±0,1	-	-	20,05	0,3	-
	Zyprazydon	1	28	0,7	-	-	-	-	-
Populacja dorosłych	Rysperydon	1	26	3,9	-	-	-	-	-

Senność

Dzieci: U pacjentów z TS wysokie wskaźniki senności były zgłaszane przez zyprazydon (1 badanie, 28 pacjentów).

Dorośli: U pacjentów z TS senność opisywano często po zastosowaniu wielu leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu (badanie otwarte prospektywne Wenzel 2012) i rysperydonu (badanie retrospektywne i otwarte prospektywne). W zbiorczej analizie rysperydonu stwierdzono wysokie wskaźniki senności.

Senność w populacji dzieci i dorosłych dla aripiprazolu w dawce [mg] (CPZEq - ekwiwalenty chloropromazyny) 13,3 (177), RR wyniósł 8,0, a NNH=6,28 (Sallee 2017). Natomiast w populacji dorosłych dla rysperydonu w dawce [mg] (CPZEq - ekwiwalenty chloropromazyny) 0,5-6 (50-600), RR wyniósł 8,0, a NNH=3,3 (Dion 2002).

Poziom prolaktyny i zaburzenia seksualne

Dzieci: U pacjentów z TS w dwóch długoterminowych otwartych prospektywnych badaniach klinicznych zgłoszono dużą częstość występowania hiperprolaktynemii/dysfunkcji seksualnych dla rysperydonu. W analizie zbiorczej stwierdzono znaczny wzrost średniego stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych dla rysperydonu. W przypadku leczenia aripiprazolem zmniejszało się stężenie prolaktyny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (Yoo 2013) lub nie stwierdzony był wzrost (Pringsheim 2017). Względne ryzyko hiperprolaktynemii dla rysperydonu w porównaniu z aripiprazolem wynosiło 25,4.

Dorośli: U pacjentów z TS zaobserwowano wiele dysfunkcji seksualnych. W otwartym badaniu odnotowano zaburzenia ejakulacji po podaniu rysperydonu.

Kardiologiczne i hematologiczne AE

Dzieci: U pacjentów z TS stwierdzono, że pimozyd zwiększa zarówno odstęp QT, jak i odstęp QTc w badaniu przedłużonym, natomiast w przypadku aripiprazolu nie zgłoszono istotnych kardiologicznych działań niepożądanych (badanie otwarte prospektywne Gulisano 2010). Jednak w krótkoterminowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby opisano łagodny wzrost częstości tętna (Wang 2016).

Dorośli: Dla rysperydonu stwierdzono nieistotne wskaźniki zmian w EKG.

Neurologiczne i behawioralne AE

Dzieci: U pacjentów z TS stosunkowo częstym problemem były neurologiczne zdarzenia niepożądane. W analizie zbiorczej wysokie wskaźniki EPS (polekowe objawy pozapiramidowe) stwierdzono dla arypiprazolu. Akatyzya została odnotowana w badaniach z arypiprazolem (badanie RCT Borison 1983 i otwarte Duane 2016). Bradykinezę, drżenia i amimię (maskowatość twarzy) odnotowano po zastosowaniu arypiprazolu zarówno w badaniu krótkoterminowym otwartym (Lyon 2009), jak i długoterminowym retrospektywnym (Budman 2008). W zbiorczej analizie stwierdzono również umiarkowanie częste neurologiczne AE dla rysperydonu,

Dorośli: Również u dorosłych pacjentów z TS często występowały neurologiczne działania niepożądane. W zbiorczej analizie stwierdzono umiarkowanie wysokie wskaźniki EPS dla arypiprazolu i rysperydonu. W przypadku stosowania sulpirydu i rysperydonu zgłaszano liczne zaburzenia behawioralne tj. depresję, dysfurię, zniechęcenie, lęk (badanie RCT Bruggeman 2001). W analizie zbiorczej umiarkowanie wysoki odsetek zaburzeń behawioralnych stwierdzono w przypadku rysperydonu i umiarkowany w przypadku arypiprazolu.

Wnioski autorów:

Autorzy przeglądu stwierdzili, że leki przeciwpsychotyczne powodują głównie następujące działania niepożądane: zaburzenia metaboliczne; senność; wzrost prolaktyny i dysfunkcje seksualne; zaburzenia neurologiczne i behawioralne; kardiologiczne i hematologiczne skutki uboczne. Najczęściej badanymi lekami przeciwpsychotycznymi były arypiprazol i rysperydon. Ryzyko skutków ubocznych różniło się w różnych NDD. Jednak należy wziąć pod uwagę szereg wad metodologicznych w włączonych badaniach.

Yu 2020

Cel:

Celem metaanalizy była ocena skuteczności i tolerancji topiramatu w leczeniu zaburzeń tikowych u dzieci.

Metodyka:

W ramach metaanalizy przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych: PubMed, the China National Knowledge Infrastructure oraz Web of Science. Dokonano także przeglądu bibliografii wyszukanych publikacji w celu zidentyfikowania badań źródłowych. Podczas wyszukiwania zastosowano hasła: „topiramate” lub „topamax” i „zespół Tourette'a” lub „tic” w celu odnalezienia odpowiednich badań. Dwóch recenzentów niezależnie dokonało selekcji odnalezionych publikacji na podstawie kryteriów włączenia, a następnie niezależnie od siebie dwie osoby sprawdziły wyodrębnione dane z włączonych badań.

Kryteria włączenia do przeglądu: badanie randomizowane porównujące zastosowanie topiramatu z innymi lekami u pacjentów z potwierdzoną klinicznie diagnozą zaburzeń tikowych na podstawie DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.) lub DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.), Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders Version 3 (CCDM) lub the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). Wszyscy pacjenci mieli mniej niż 18 lat. Kryteria wyłączenia w przeglądzie: nierandomizowane badania kliniczne, wynikiem końcowym nie była skala YGTSS lub nie raportowano liczby pacjentów, u których odnotowano sukces terapeutyczny i nie raportowano liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Do pomiaru efektów użyto skali YGTSS. Liczbę skutecznych terapii obliczono na podstawie oceny skutecznego łagodzenia tików. Skuteczne leczenie zostało określone jako co najmniej 30% poprawę wyniku YGTSS po leczeniu w stosunku do wyniku przed rozpoczęciem leczenia. Do oceny skutków ubocznych zastosowano skalę The Treatment Emergent Symptom Scale. Wszyscy pacjenci wykazujący jakiegokolwiek skutki uboczne byli zaliczani do „grupy skutków ubocznych”. Do oceny jakości badań z randomizacją zastosowano zmodyfikowaną skalę Jadad obejmującą osiem pozycji.

Do metaanalizy włączono 15 badań z zsumowanym udziałem 1070 pacjentów. W grupach kontrolnych stosowano tiapryd lub haloperidol. Autorzy metaanalizy zwracają uwagę, że wszystkie włączone badania pochodzą z Chin. Wszystkie badania miały niejasne ryzyko w domenie ukrycia alokacji.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych do metaanalizy badań.

Tabela 7. Charakterystyka włączonych badań do metaanalizy Yu 2020

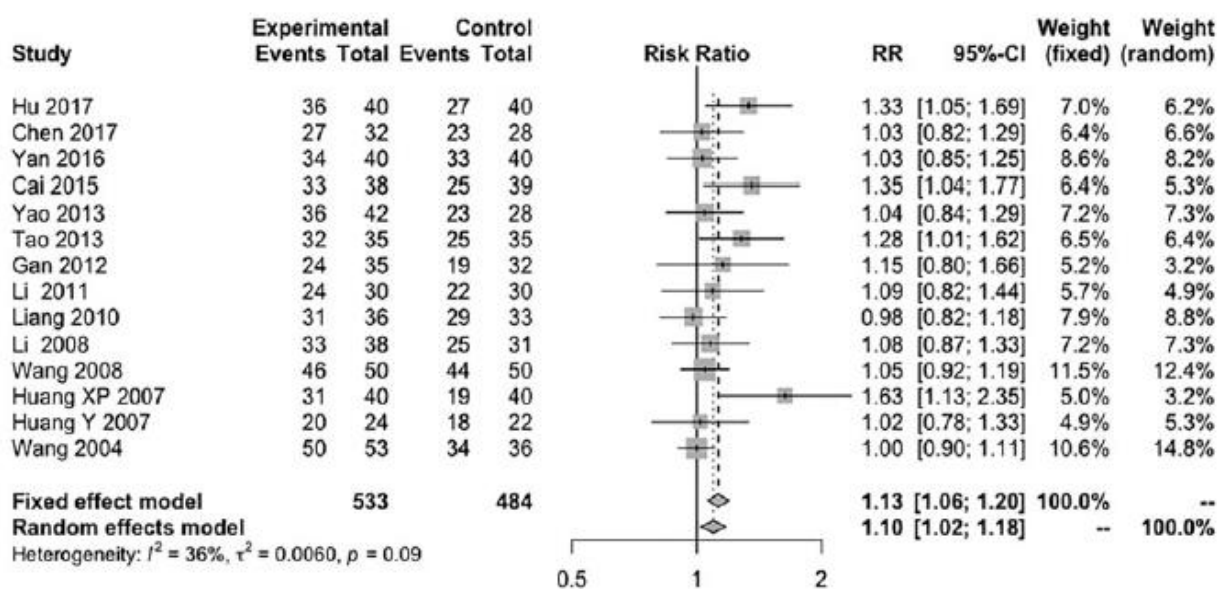
Publikacja	Liczba pacjentów (% mężczyzn)	Wiek pacjentów	Interwencja	Komparator	Okres badania	Wskaźniki pomiaru wyników, YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs	Kryteria diagnostyczne	Wynik oceny w skali Jadad
Chen (2017)	60 (56,67%)	4 – 12	Topiramát: 0,5 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka docelowa: 2-3 mg/(kg x dzień)	Tiapyrd: 50 mg każdorazowo, BID, dawka podtrzymująca: 50–150 mg/dzień, (25–75 każdorazowo, BID)	18 tyg.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 27,9; C: 23; 13;	DSM-IV	5
Hu (2017)	80 (63,75%)	2 – 12	Topiramát: 0,5 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka max.: ≤ 6 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,5 mg/dzień, zwiększanie dawki: 0,25 mg/dzień; dawka max.: ≤ 2 mg/dzień	6 mies.	YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs: T: YGTSS: 27,53; 18,24; 36; 6; C: 38,18; 18,85; 27; 15;	niejasne	4
Yan (2017)	80 (60%)	4 – 14	Topiramát: 0,5 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka max.: 2-3 mg/(kg x dzień)	Tiapyrd: 50 mg każdorazowo, BID dawka podtrzymująca: 50-150 mg každorazowo, BID	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 34; 5; C: 33; 18;	DSM	5
Cai (2015)	77 (79,2%)	3 – 13	Topiramát: 50 mg / dzień zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka maksymalna: 2-3 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,5 mg/dzień zwiększanie dawki: 0,25 mg/dzień; dawka max.: ≤ 2 mg/dzień	3 mies.	YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs: T: YGTSS: 33,07; 8,38; 33; 14; C: 35,27; 9,7; 25; 24;	CCMD	4
Tao (2013)	70 (58%)	5 – 14	Topiramát: 0,5 mg/ (kg x dzień) zwiększona max. dawka: 5 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 1 mg/dzień dawka max.: ≤ 6 mg/dzień	3 mies.	YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs: T: YGTSS: 22,84; 4,27; 32; 9; C: 44,43; 8,39; 25; 20;	CCMD	5
Yao (2013)	70 (62,86%)	5 – 15	Topiramát: 0,5 mg/ (kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka max.: 2-3 mg/(kg x dzień)	Tiapyrd: 50 mg każdorazowo, BID dawka podtrzymująca: 50-150 mg každorazowo, BID	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 36; 15; C: 23; 17;	DSM-IV	4
Gan (2012)	67 (40,3%)	5 – 10	Topiramát: 0,5 – 1,0 mg/ (kg x dzień)	Haloperidol: 1 mg/dzień, E3:E7 stopniowo rosnąca dawka, dawka max.: ≤ 6 mg/dzień dawka podtrzymująca: 4- 6 mg/(kg x dzień)	6 mies.	YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs: T: YGTSS: 56,65; 17,02; 24; 10; C: 69,72; 19,96; 19; 13;	DSM-IV	5
Li (2011)	60 (58,3%)	3 – 14	Topiramát: 0,5 mg/ (kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka max.: 2 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,01 mg/kg, dawka max.: 0,05 mg/kg	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 24; 10; C: 22; 7;	ICD-10	2

Publikacja	Liczba pacjentów (% mężczyzn)	Wiek pacjentów	Interwencja	Komparator	Okres badania	Wskaźniki pomiaru wyników, YGTSS, liczba skutecznych terapii i AEs	Kryteria diagnostyczne	Wynik oceny w skali Jadad
Liang and Yao (2010)	69 (66,7%)	3,5 – 14	Topiramát: 0,5-1 mg/(kg x dzień), BID, zwiększanie dawki 0,5-1 mg/(kg x dzień) na tydzień, dawka podtrzymująca: 1-2 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,5 mg każdorazowo, BID, zwiększanie dawki: 0,5 mg na tydzień	6 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 31; 10; C: 29; 13;	DSM-IV	3
Wang et al. (2008)	100 (76%)	3 – 14	Topiramát: 0,5 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka podtrzymująca: 2 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,01 mg.kg, BID, zwiększanie dawki co tydzień, dawka max.: 0,05 mg/kg	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 46; 6; C: 44; 12;	DSM-IV	3
Li (2008)	69 (65,2%)	2 – 14	Topiramát: 0,5-1 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5 mg/kg na tydzień, dawka max.: 5 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,5 mg/ dzień, zwiększanie dawki: 0,5 mg/(kg x dzień) na tydzień dawka max.: 6 mg/dzień	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 33; 8; C: 25; 7;	CCMD	3
Huang et al. (2007)	80 (62,5%)	6 – 14	Topiramát: 0,5-1 mg/(kg x dzień) zwiększanie dawki 0,5-1 mg/kg na tydzień, dawka podtrzymująca: 2-3 mg/(kg x dzień)	Tiapryd: 50-150 mg każdorazowo, BID	3 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 31; 12; C:19; 37;	ICD-10	2
Huang (2007)	46 (73,9%)	2,5 – 14	Topiramát: 0,5-1 mg/(kg x dzień), BID zwiększanie dawki co tydzień, dawka podtrzymująca: 1-4 mg/(kg x dzień)	Haloperidol: 0,5 mg każdorazowo, BID zwiększanie dawki: 0,5 mg na tydzień	6 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 31; 12; C: 19; 37;	DSM-IV	4
Lin et al. (2004)	60 (85%)	3,5 – 14	Topiramát: 12,5 mg BID, (kg x dzień) zwiększanie dawki 6,25 mg co tydzień: dawka podtrzymująca: 12,5-37,5 mg każdorazowo	Haloperidol: 0,25 mg, BID, zwiększanie dawki 0,125 mg każdorazowo na tydzień, dawka podtrzymująca: 0,25-2 mg każdorazowo	3 mies.	YGTSS i AEs: T: YGTSS: 1,5; 1,4; 4; C: 5,9; 5,5; 9;	DSM-IV	3
Wang (2004)	89 (56%)	5 – 14	Topiramát: 1-2mg/(kg x dzień), BID	Haloperidol: 0,5 mg każdorazowo, BID, zwiększanie dawki: 0,5 mg co 7-14 dni	6 mies.	Liczba skutecznych terapii i AEs: T: 50; 19; C: 34; 13;	DSM-IV	3

BID- dwa razy dziennie (łac. bid in die); DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; CCMD- Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorder; ICD- International Code of Diseases; YGTSS - Yale Global Tic Severity of Scale; T- grupa interwencji (ang. treatment group); C- grupa kontrolna (ang. control group); AEs- zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

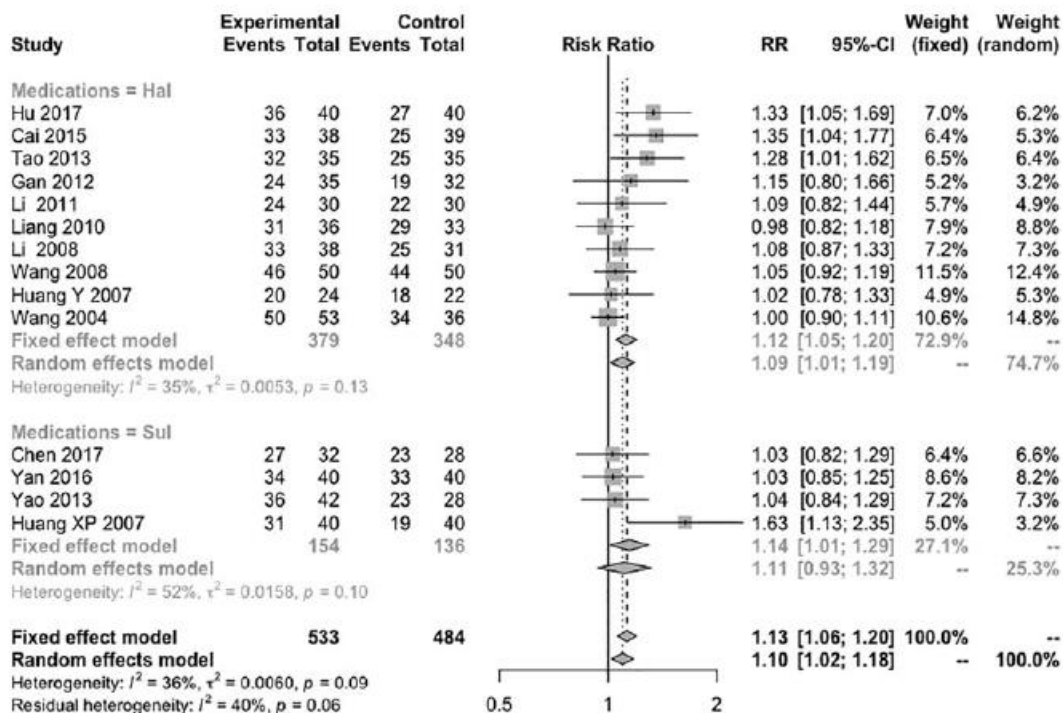
Wyniki:

Do metaanalizy oceny skuteczności topiramatu włączono 14 badań (wykluczono badanie Lin et al., w którym nie raportowano ilości skutecznych terapii). W celu porównania skuteczności między topiramatem a lekami stosowanymi w grupach kontrolnych obliczono współczynnik ryzyka (RR, ang. risk ratio). Wartość RR wyniosła 1,13 (95%CI: 1,06; 1,20), w oparciu o model efektu stałego, co wskazuje, że skuteczność topiramatu była wyższa niż leków z grup kontrolnych. Obliczone parametry heterogeniczności wyniosły: $I^2 = 36\%$, $Q = 20,3$, $p = 0,09$, co wskazuje na stosunkowo niską heterogeniczność. Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki metaanalizy skuteczności topiramatu.



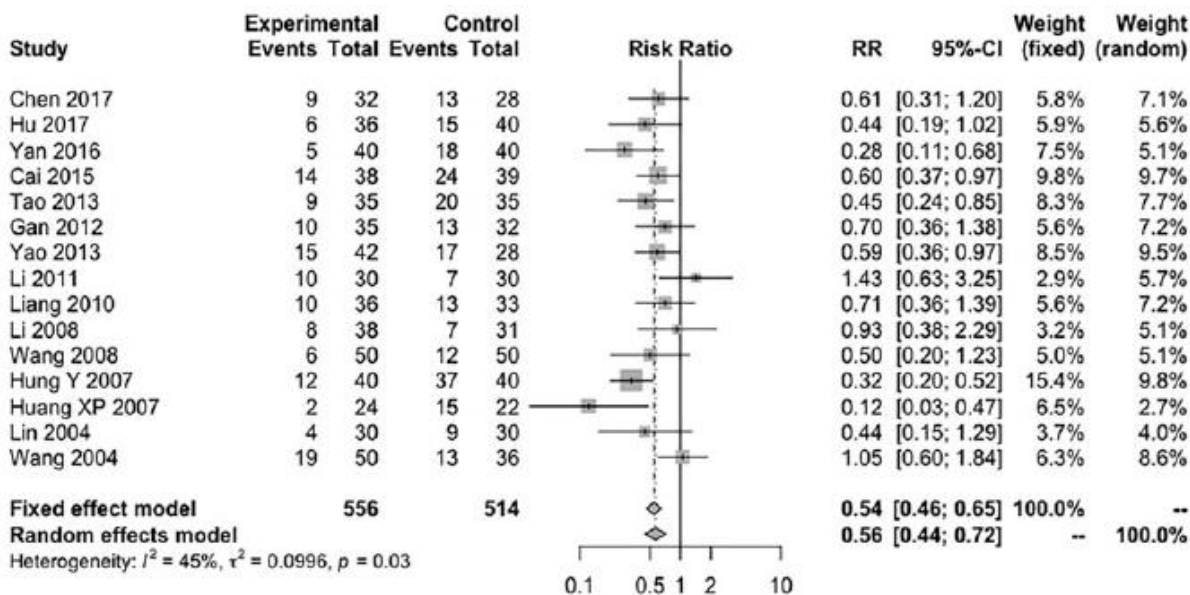
Rysunek 1. Wyniki metaanalizy dla porównania skuteczności topiramatu [Yu 2020]

Autorzy metaanalizy przeprowadzili również analizę podgrup w różnych warunkach porównawczych w celu zbadania heterogeniczności. Wyniki RR przy zastosowaniu modelu efektu stałego były zbliżone i wyniosły 1,12 (95%CI: 1,05; 1,20) w podgrupie dla porównania z haloperidolem oraz 1,14 (95%CI: 1,01; 1,29) w podgrupie dla porównania z tiaprydem. Wyniki RR przy zastosowaniu modelu efektów losowych wyniosły w dla porównania z haloperidolem 1,09 (95%CI: 1,01; 1,19) oraz 1,11 (95%CI: 0,93; 1,32) w podgrupie dla porównania z tiaprydem. Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki metaanalizy podgrup poprzez porównanie skuteczności topiramatu w zależności od zastosowanego komparatora.



Rysunek 2. Wyniki porównanie skuteczności topiramatu w podgrupach z uwzględnieniem przyjętego w badaniach komparatora [Yu 2020]

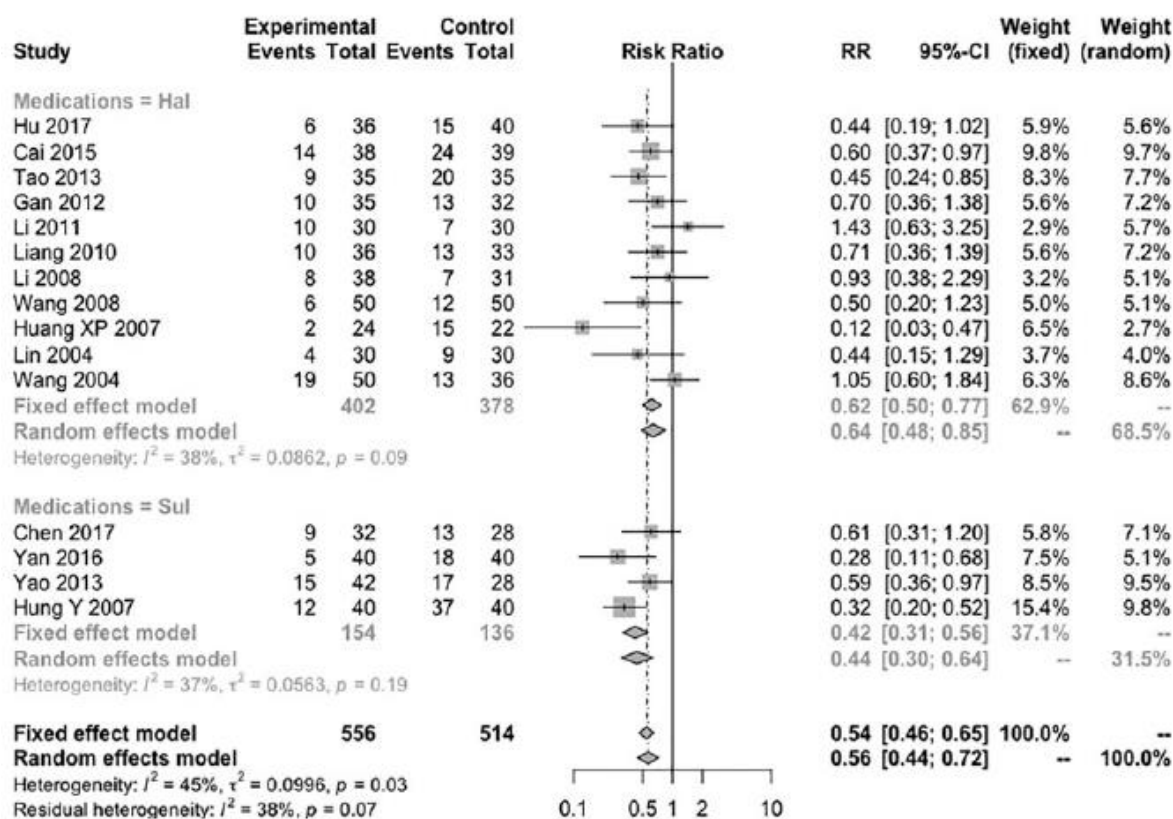
Do metaanalizy bezpieczeństwa włączono 15 badań. Obliczony współczynnik ryzyka zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,56 (95%CI: 0,44; 0,72) w oparciu o model efektów losowych. Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki metaanalizy w zakresie bezpieczeństwa.



Rysunek 3. Wyniki porównania bezpieczeństwa topiramatu [Yu 2020]

Autorzy metaanalizy zwracają uwagę, że obliczone parametry heterogeniczności: $I^2 = 45%$, $Q = 25,49$ i $p = 0,03$; wskazują na stosunkowo dużą heterogeniczność badań. Z tego powodu przeprowadzono analizę podgrup w różnych warunkach porównawczych. Wyniki RR przy zastosowaniu modelu efektów stałych wyniosły 0,62 (95%CI: 0,50; 0,77) w podgrupie dla porównania z haloperidolem oraz 0,42 (95%CI: 0,31; 0,56) w podgrupie dla porównania z tiaprydem. Wyniki RR przy zastosowaniu modelu efektów losowych wyniosły w podgrupie dla porównania z haloperidolem 0,64 (95%CI: 0,48; 0,85) oraz 0,44 (95%CI: 0,30; 0,64) w podgrupie

dla porównania z tiaprydem. Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki metaanalizy podgrup poprzez porównanie wyników bezpieczeństwa topiramatu w zależności od zastosowanego komparatora.



Rysunek 4. Wyniki porównania bezpieczeństwa topiramatu w podgrupach z uwzględnieniem przyjętego w badaniach komparatora [Yu 2020]

Wnioski autorów:

Topiramát jest skuteczniejszy niż haloperidol i tiapryd. Topiramát jest szczególnie obiecujący w leczeniu przypadków zaburzeń tikowych z otyłością lub OCD. Brakuje jednak wystarczających dowodów na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa między topiramatem a atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (takimi jak rysperydon lub arypiprazol). Potrzeba badań z większymi liczebnościami prób i wyższą jakością, aby potwierdzić wyniki niniejszej pracy.

Mittal 2019

Cel:

Celem przeglądu jest przedstawienie podsumowania klinicznych cech tików i zespołu Tourette'a (TS). Przegląd podsumowuje także sposoby leczenia, w tym terapię behawioralną, terapie medyczne i głęboką stymulację mózgu (DBS).

Metodyka:

Strategia wyszukiwania obejmowała wyszukiwanie w PubMed ze słowami MeSH 'Tourette's syndrome' lub 'Tics' w połączeniu z 'therapeutics' lub 'treatment' lub 'clinical features'. Do przeglądu wybrano odpowiednie artykuły, a także dokonano przeglądu bibliografii odnalezionych artykułów naukowych.

Wyniki: W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Zheng 2016, który obejmował 6 badań RCT, arypiprazol porównywano z haloperidolem. W publikacji stwierdzono podobną skuteczność przy znacznie mniejszej liczbie późnych zaburzeń ruchowych w przypadku arypiprazolu (1,5%) w porównaniu z haloperidolem (43,5%). Niektóre z częstych działań niepożądanych arypiprazolu obejmują łagodne objawy, jak np. nudności, senność, ból głowy i zawroty głowy występujące u mniej niż 5% pacjentów. Do przeglądu Mittal 2019 autorzy włączyli również badanie RCT Sallee 2017, porównujące arypiprazol w małej dawce, arypiprazol w dużej dawce vs placebo przez 8 tygodni. Wykazano, że arypiprazol w dużych dawkach jest skuteczniejszy niż w małych

dawkach w porównaniu z placebo. Dokładne wartości wyników badania Sallee 2017 znajdują się w opisie przeglądu Coustals 2020. W ramach oceny topiramatu włączono metaanalizę Yang 2013, gdzie przeanalizowano 14 badań klinicznych. Autorzy doszli do wniosku, że obecne dowody są obiecujące, ale jeszcze niewystarczające do poparcia rutynowego stosowania topiramatu w TS u dzieci ze względu na niską jakość badań.

Wnioski autorów:

Leczenie tików wymaga zindywidualizowanego leczenia wraz z edukacją pacjenta i rodziny, oceną kliniczną i omówieniem opcji leczenia, takich jak terapie behawioralne oraz leki i profile ich skutków ubocznych. DBS jest skuteczną opcją leczenia dla mniejszości pacjentów, którzy nie reagują na terapię behawioralną i leki.

Pringsheim 2019

Cel:

Systematyczna ocena skuteczności terapii stosowanych w leczeniu tików i zdarzeń niepożądanych związanych z ich stosowaniem. Przeprowadzony przegląd systematyczny służył jako podstawa do opracowania wytycznych praktyki American Academy of Neurology (AAN) dotyczących leczenia tików u osób z zespołem Tourette'a (TS) i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi.

Metodyka:

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CENTRAL oraz ClinicalTrials.gov. Pierwsze wyszukiwanie przeprowadzono w sierpniu 2016 roku. Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzono we wrześniu 2017 roku.

Do pracy włączono przeglądy systematyczne i badania RCT mające na celu ocenę leczenia tików u osób z TS lub przewlekłymi zaburzeniami tikowymi, które obejmowały co najmniej 20 uczestników (10 uczestników w przypadku próby krzyżowej), z wyjątkiem badań dotyczących neurostymulacji, dla których nie była wymagana minimalna wielkość próby. Aby uzyskać dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa leków, włączono badania kohortowe lub serie przypadków, które oceniały niepożądane skutki leków u osób z TS.

Populacja: pacjenci z TS lub przewlekłymi zaburzeniami tikowymi w każdym wieku i dowolnej płci.

Interwencja: wszelkie interwencje medyczne, behawioralne lub neurostymulacyjne (np. przezczaszkowa stymulacja magnetyczna, głęboka stymulacja mózgu [DBS]) stosowane w leczeniu tików.

Komparator: włączono badania, które porównywały leczenie medyczne, behawioralne lub neurostymulacyjne z placebo lub innymi aktywnymi metodami leczenia.

Punkty końcowe: oceniono wpływ wszystkich terapii na miary nasilenia tików i zaburzeń tikowych. Preferowanym instrumentem do oceny nasilenia tików i zaburzeń tikowych była Globalna Skala Nasilenia Tików Yale (ang. Yale Global Tic Severity Scale YGTSS), a gdy wyniki uzyskiwane za pomocą tego narzędzia były raportowane, wykorzystano je do obliczenia wielkości efektu. Przyrost masy ciała oceniono na podstawie zgłoszonych pomiarów w kilogramach. Podwyższone poziomy prolaktyny oszacowano oceniając średnie zmiany w poziomach prolaktyny między grupami lub średnie poziomy prolaktyny na koniec badania między grupami. Zaburzenia ruchu wywołane lekami oparto na ocenach, które wykorzystywały zatwierdzone skale, w tym Skalę Oceny Objawów Pozapiramidowych (ang. Extrapiramidal Symptoms Rating Scale), Skalę Akatyzi Barnesesa (ang. Barnes Akathisia Scale), Skalę Angusa Simpsona (ang. Simpson Angus Scale) lub Skalę Nieprawidłowego Ruchu Mimowolnego (Abnormal Involuntary Movement Scale) lub na podstawie raportowanych danych klinicznych (ang. clinician report). Sedację oceniano na podstawie raportu i oceny pacjenta/rodzica/klinicysty. Niedociśnienie i bradykardię oceniano poprzez ocenę zgłoszonych zmian skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz częstości akcji serca podczas leczenia oraz zgłoszonych wskaźników stanu przedomdleniowego i omdlenia. Uwzględniono również zgłoszone zmiany EKG.

W ramach pierwotnego wyszukiwania w analizie uwzględniono łącznie 66 badań z randomizacją i 12 badań oceniających bezpieczeństwo leku. Dwóch członków panelu bez konfliktu interesu oceniło klasę dowodów dla każdego artykułu zgodnie ze schematem klasyfikacji artykułów terapeutycznych AAN. Spory zostały rozwiązane przez trzeciego członka panelu. Podczas przeglądu aktualizującego 3 artykuły spełniły kryteria włączenia i zostały dodane do analizy.

Wielkość efektu lub standaryzowaną średnią różnicę (SMD) obliczono dla każdej pary interwencja/wynik. SMD wyraża wielkość efektu interwencji w stosunku do zmienności obserwowanej w każdym badaniu. W analizie za minimalną klinicznie istotną różnicę w redukcji nasilenia tików uznano SMD o wartości 0,20; wielkości efektu mniejsze niż 0,10 uznano za klinicznie nieistotne. Odnaleziono wiele badań, które nie dostarczały odpowiednich danych do wiarygodnego obliczenia wielkości efektu. Jeśli dostępnych było wiele badań oceniających tę samą

parę interwencja/wynik, do formułowania poziomu zaufania/pewności (ang. confidence in evidence statements) wykorzystano tylko badania o najniższym ryzyku błędu systematycznego. W razie potrzeby przeprowadzono metaanalizę z wykorzystaniem modelu efektów losowych, aby dokonać syntezy wyników badań, w których badano tę samą interwencję i raportowano wyniki dla jednakowych punktów końcowych.

W celu opracowania wniosków wykorzystano zmodyfikowaną formę procesu Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Przegląd został opracowany przy wsparciu finansowym AAN, przedstawiono konflikty interesów autorów.

Wyniki:

SKUTECZNOŚĆ

Umiarkowana pewność dowodów. Osoby z tikami otrzymujące następujące interwencje prawdopodobnie częściej niż osoby otrzymujące placebo mają zmniejszone nasilenie tików:

- Rysperydon, SMD: 0,79 (95% CI 0,31; 1,27), 2 badania klasy II;
- Arypiprazol, SMD: 0,64 (95% CI 0,31; 0,97), 1 badanie klasy I i 1 badanie klasy II (tylko u dzieci).

Niska pewność dowodów. Osoby z tikami, które otrzymały następujące interwencje, prawdopodobnie częściej niż osoby otrzymujące placebo mają zmniejszone nasilenie tików:

- Zyprazydon, SMD: 1,14 (95% CI 0,32; 1,97), 1 badanie klasy II (tylko u dzieci);
- Topiramát, SMD: 0,91 (95% CI 0,11; 1,71), 1 badanie klasy II.

Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić, czy u osób z tikami, które otrzymały następujące interwencje, bardziej lub mniej prawdopodobne jest zmniejszenie nasilenia tików, niż u osób, które otrzymały alternatywną interwencję:

- Rysperydon vs pimozyd, SMD: 0,24 (95% CI -0,51; 0,99), 2 badania klasy II, pewność dowodów obniżono z powodu nieprecyzyjności;
- Rysperydon vs klonidyna, SMD: -0,19 (95% CI -1,06; 0,68), 1 badanie klasy II, pewność dowodów obniżono z powodu nieprecyzyjności (tylko u dzieci);
- Arypiprazol vs rysperydon, SMD: 0,17 (95% CI -0,34; 0,68), 1 badanie klasy II, pewność dowodów obniżono z powodu nieprecyzyjności (tylko u dzieci).

BEZPIECZEŃSTWO

Wzrost masy ciała:

- Osoby z tikami przyjmujące rysperydon prawdopodobnie częściej przybierają na wadze niż osoby otrzymujące placebo (umiarkowana pewność, 2 badania klasy II);
- Osoby z tikami przyjmujące arypiprazol prawdopodobnie częściej przybierają na wadze niż osoby otrzymujące placebo (umiarkowana pewność, 1 badanie klasy I i 1 badanie klasy II) (tylko u dzieci);
- Osoby z tikami przyjmujące arypiprazol są prawdopodobnie bardziej narażone na wzrost wskaźnika BMI i obwodu talii niż osoby otrzymujące placebo (niska pewność, badanie I klasy II) (tylko u dzieci).

Sedacja:

- Osoby z tikami przyjmujące rysperydon są prawdopodobnie bardziej narażone na zmęczenie i senność niż osoby otrzymujące placebo (niska pewność, 1 badanie klasy II);
- Osoby z tikami przyjmujące arypiprazol są prawdopodobnie bardziej narażone na sedację i senność niż osoby otrzymujące placebo (niska pewność, 1 badanie klasy II) (tylko dzieci).

Zaburzenia ruchu wywołane lekami:

- Osoby z tikami otrzymujące rysperydon są prawdopodobnie bardziej narażone na wyższe wyniki w skali objawów parkinsonizmu w skali oceny objawów pozapiramidowych niż osoby otrzymujące placebo (niska pewność, 1 badanie klasy II);
- Osoby z tikami przyjmujące rysperydon prawdopodobnie częściej wymagają leków przeciwparkinsonowskich niż osoby otrzymujące placebo (niska pewność, 1 badanie klasy II).

Wnioski autorów

Chociaż istnieją dowody potwierdzające skuteczność kilku metod leczenia, nadal istnieją luki w wiedzy. Wiele interwencji zostało przebadanych tylko w jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu o krótkim czasie trwania, przy niewielkich liczebnościach próby. Nieodłączne cechy zaburzeń tikowych, z pojawianiem się i zanikaniem objawów w czasie, efektem placebo, jak również tłumieniem tików podczas wizyt klinicznych, mogą zakłócać ocenę objawów w badaniach klinicznych. Nadal istnieje potrzeba randomizowanych, kontrolowanych badań nad interwencjami w przypadku tików w celu dalszej oceny zarówno długoterminowej skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Przy formułowaniu zaleceń dotyczących leczenia należy wziąć pod uwagę zarówno skuteczność, jak i niepożądane efekty związane z interwencjami.

Lee 2018

Cel:

Celem przeglądu było dostarczenie wybranych kluczowych publikacji dotyczących zastosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w populacji pacjentów pediatrycznych.

Metodyka:

W ramach przeglądu dokonano przeszukiwania bazy PubMed w celu odnalezienia randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań dot. 11 leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, obecnie zatwierdzonych przez FDA do stosowania w Stanach Zjednoczonych (tj.: klozapina, rysperydon, olanzapina, kwetiapina, arypiprazol, zyprazydon, paliperydon, asenapina, iloperydon, lurazydon, kariprazyna). Wyszukiwanie przeprowadzono między 29.11.2017 r. a 20.03.2018 r. z uwzględnieniem (ang. with filtering) następujących terminów: „clinical trial”, „5 years”, „humans”, „English” oraz „child: birth to 18 years of age”

Trzech autorów dokonało selekcji odnalezionych artykułów. Dodatkowe artykuły zostały włączone i ocenione według uznania autorów. W ramach przeglądu opisano szerokie zastosowanie leków przeciwpsychotycznych, w niniejszym opracowaniu ograniczono się do przedstawienia wyników przeglądu dotyczące ocenianego wskazania, tj. zespołu Tourette'a.

Wyniki

Odnaleziono dwa badania oceniające arypiprazol w leczeniu zespołu Tourette'a (Yoo i in. 2013, oraz Salle i in. 2017). W badaniu Yoo 2013 analizowano wpływ arypiprazolu w dawce do 20 mg/dobę u dzieci w wieku 6-18 lat. Wykazano istotne zmniejszenie tików w porównaniu do placebo. Średnie spadki w punktacji tików fonicznych i punktacji CGI-S (Tourette's Syndrome CGI-Severity of Illness) były większe w grupie pacjentów aktywnie leczonych w porównaniu z placebo. Nie wykazano różnicy w punktacji tików ruchowych pomiędzy obiema grupami w badaniu. W grupie aktywnie leczonej odsetek odpowiedzi w punkcie końcowym wyniósł 65,6% w porównaniu z 44,8% w grupie placebo. Zdaniem autorów przeglądu, dane sugerują, że dość szybką poprawę objawów można osiągnąć przy stosunkowo niskich dawkach, ponieważ prawie 80% całkowitej odpowiedzi dotyczącej skuteczności osiągnięto w ciągu 6 tygodni przy dawkach 10 mg/dobę lub mniejszych.

W drugim badaniu przeprowadzonym przez Sallee w 2017 roku zbadano wpływ zarówno niskiej dawki (<50 kg mc. na początku, 5 mg/dobę; ≥50 kg mc. na początku, 10 mg/dobę), jak i wysokiej dawki (<50 kg mc. na początku, 10 mg/dobę; ≥50 kg mc. na początku, 20 mg/dobę) arypiprazolu u dzieci w wieku 7–17 lat i wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie tików zarówno w grupie otrzymującej małą, jak i dużą dawkę arypiprazolu (odpowiednio 45,9% i 54,2% spadek w stosunku do wyników początkowych) w porównaniu z placebo. Stopień poprawy w większości punktów końcowych dotyczących skuteczności był na ogół większy w przypadku arypiprazolu w dużych dawkach w porównaniu z małą dawką. Lek był także dobrze tolerowany przez pacjentów.

W poniższej tabelce przedstawiono podsumowanie dowodów z badań dot. skuteczności arypiprazolu w zespole Tourette'a.

Tabela 8. Podsumowanie badań dotyczących skuteczności arypiprazolu w zespole Tourette'a przedstawionych w przeglądzie Lee 2018

Typ badania, okres badania	N	Wiek pacjentów (lata)	Dawka	Pierwszorzędowe wyniki skuteczności	Wskaźniki odpowiedzi	Komentarz autorów przeglądu	Wybrane przez autorów zdarzenia niepożądane (%)
Yoo i in. (2013)							
RDBPCT, 10 tygodni	61	6-18	Do 20 mg/dzień, elastyczne dawkowanie. Dawkowanie rozpoczęto od 2 mg/dobę, średnia dawka 11,0 mg/dobę	Średnia zmiana w skali YGTSS-TSS	-	Różnica względem placebo w całkowitej punktacji tików, poprawa w zakresie tików dźwiękowych i CGI-S. Brak poprawy w tikach ruchowych,	<ul style="list-style-type: none"> • Nudności (18,8), • Ból głowy (15,6), • Sedacja (12,5), • Senność (12,5), • Zapalenie nosogardzieli (12,5), • Zwiększona waga, • Zmniejszony poziom prolaktyny
Sallee i in. (2017)							
RDBPCT, 8 tygodni	133	7-17	<ul style="list-style-type: none"> • Niska dawka (<50 kg na początku 5 mg/dobę; ≥50 kg na początku 10 mg/dobę) • Wysoka dawka (<50 kg na początku 10 mg/dobę; ≥50 kg na początku 20 mg/dobę). Dawkowanie rozpoczęto od 2 mg/dzień	Średnia zmiana w skali YGTSS-TSS	Poprawa o >25% w skali YGTSS-TTS lub poprawa w skali CGI-TS o 1 lub 2 pkt): 73,8% (niska dawka) i 88,6% (wysoka dawka) vs 54,8% placebo	Różnica względem placebo zarówno w grupach otrzymujących niskie, jak i duże dawki w leczeniu nasilenia tików; lek był ogólnie dobrze tolerowany	Podane wartości procentowe dla niskich/wysokich dawek: <ul style="list-style-type: none"> • sedacja (18,2/8,9), • senność (11,4/15,6), • zwiększony apetyt (9,1/6,7), • zwiększone zmęczenie (6,8/ 15,6); • odnotowano niższe poziomy prolaktyny u pacjentów leczonych arypiprazolem

CGI-S- skala Clinical Global Impressions-Severity; CGI-TS- skala Clinical Global Impressions-Tourette Syndrome; RDBPCT- randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo (ang. randomized double-blind placebo controlled trial); YGTSS-TTS- całkowity wynik tików w globalnej skali nasilenia tików (ang. Yale Global Tic Severity Scale–Total Tic Score).

Wnioski autorów:

Podsumowując, chociaż coraz więcej dowodów wskazuje na skuteczność i tolerancję leków przeciwpsychotycznych stosowanych w zaburzeniach zdrowia psychicznego u dzieci i młodzieży, potrzebne są dalsze badania, aby można było przeprowadzić oparte na dowodach porównania między lekami u pacjentów w różnych stanach rozwojowych, współistniejących chorobach psychicznych i u wszystkich grup społeczno-ekonomicznych. Atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazały ogromny potencjał w leczeniu niezliczonych chorób psychicznych u młodszych pacjentów, a wiedza funkcjonalna dotycząca tej zróżnicowanej klasy leków będzie rosła dopiero w nadchodzących latach. Należy mieć nadzieję, że przyszłe badania umożliwią lepsze dokonywanie świadomych wyborów terapeutycznych, które uwzględnią indywidualne cechy pacjenta przy wyborze środków psychofarmakologicznych, oraz że dane te będą mogły zostać włączone do praktyk opartych na dowodach w warunkach klinicznych.

Badania pierwotne - RCT**Tao 2019**Cel i metodyka

Badanie Tao 2019 ocenia skuteczność i tolerancję arypiprazolu i walproinianu sodu w leczeniu zespołu Tourette'a.

Tabela 9. Skrókowa charakterystyka badania Tao 2019

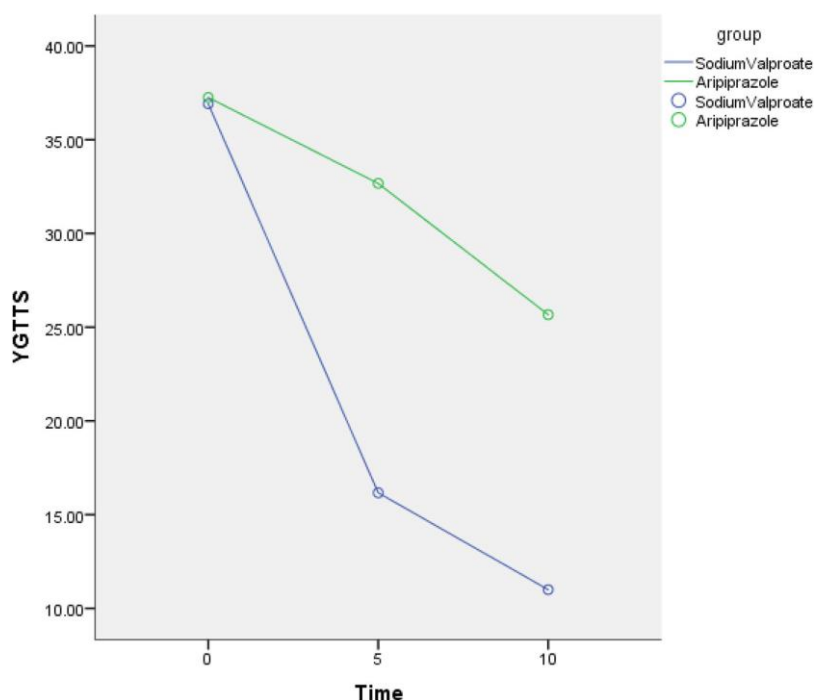
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Tao 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Nie dotyczy	Randomizowane, badanie eksperymentalne III fazy typu open-label. Liczba ośrodków: 1 ośrodek w Chinach (Jiamusi Central Hospital) Randomizacja: tak (pacjenci byli numerowani w ośrodku przez jednego „lekarza specjalnego” według kolejności wizyt, a następnie do grupowania użyto tabeli liczb losowych. „Specjalny lekarz” nie był zaangażowany w grupowanie i leczenie); Zaślepienie: nie; Typ hipotezy: brak danych; Interwencje: Grupa A: arypiprazol: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci <50 kg: dawka początkowa 2,5 mg./dobę; po 5 dniach zwiększona do 5 mg/dobę; pacjenci ≥50 kg: dawka początkowa 5 mg./dobę; po 5 dniach zwiększona do 10 mg/dobę; Grupa B: walproinian sodu 15 mg/kg (walproinian sodu rozpuszczony w 20 ml 0,9% NaCl) podawane przez 5 min oraz dożylnie co 12h. Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena pacjentów: co 5 dni; Okres obserwacji: 10 dni	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem Tourette'a wg DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual od Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) Amerykańskiego Stowarzyszenia Psychiatrycznego (AAN, ang. American Psychiatric Association 2000) potwierdzone przez Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version; wynik w skali YGTSS-TTS (Yale Global Tic Severity Scale - Total Tic Score) ≥ 30; świadoma zgoda osoby badanej i głównego opiekuna dziecka. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> obecne objawy psychotyczne (badanie przeprowadzone przez dyplomowanego psychiatrę dziecięcego, po spełnieniu przez pacjenta kryteriów włączenia); IQ ≤ 70 w skali WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised); obecne lub znane w historii napady drgawkowe; nieprawidłowości w EEG; wcześniejsze stosowanie arypiprazolu i walproinianu sodu, nadwrażliwość na walproinian sodu lub arypiprazol, brak znaczących nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (hematologiczne, analiza moczu, analiza surowicy); Liczba pacjentów Grupa A: 12 pacjentów (10 M; 2 K); Grupa B: 12 pacjentów (10 M, 2 K); Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku 6-16 lat (średnia ± SD wiek = 9,9 ± 3,3 roku)	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana YGTSS (w tym ocena motoryczna YGTSS, ocena foniczna YGTSS, całkowita ocena YGTSS oraz ocena YGTSS dotycząca upośledzenia) od wartości przed leczeniem do wartości w 10 dniu; Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> ocena w skali CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement): wyniki 1 i 2 (odpowiednio bardzo duża poprawa i znaczna poprawa) uznawano za odpowiedzi pozytywne ocena działań niepożądanych w skali TESS (Treatment Emergent Symptom Scale), która obejmowała najczęściej spotykane działania niepożądane arypiprazolu i walproinianu sodu oraz ogólne pytania dotyczące problemów zdrowotnych, aktualnych chorób oraz leczenia towarzyszącego; W punkcie końcowym badania powtórzone badania fizykalne, neurologiczne, laboratoryjne oraz EKG. Wszystkie testy były dopuszczone przez jednego psychiatrę, który nie znał leczenia pacjentów.

M- mężczyzna; K- kobieta; SD- odchylenie standardowe;

Wyniki:

Wynik dla TTS¹ (Total Tic Score) w skali YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) zmniejszał się z czasem w obu grupach, podczas gdy wynik dla grupy arypiprazolu był istotnie wyższy w 5. dniu (p <0,05) i 10. dniu (p <0,05) niż w grupie walproinianu sodu. Nie było istotnej różnicy w punktacji TESS (Treatment Emergent Symptom Scale) między dwiema grupami.

¹Skala TTS służy do oceny nasilenia tików w ostatnim tygodniu poprzedzającym badanie lekarskie [Janik 2018]



Rysunek 5. Średni wynik TTS w skali YGTSS od wartości wyjściowej do końcowej [Tao 2019]

Tabela 10. Skuteczność walproinianu sodu i arypiprazolu w leczeniu TS [Tao 2019]

Parametr	Walproinian sodu			Arypiprazol			Grupa		Czas		Grupa x czas	
	Wartość wyjściowa	5 dni	10 dni	Wartość wyjściowa	5 dni	10 dni	F	p	F	p	F	p
YM	19.08 (2.23)	9.83 (1.53)	6.33 (1.23)	19.08 (2.19)	16.83 (1.99)	13.17 (2.48)	64.907	<0.001	177.651	<0.001	31.961	<0.001
YP	17.83 (3.33)	6.33 (2.54)	4.67 (3.28)	18.17 (2.76)	15.83 (3.04)	12.50 (2.43)	95.256	<0.001	23.863	<0.001	46.152	<0.001
YI	33.33 (4.92)	11.67 (3.89)	2.50 (4.52)	34.17 (5.15)	25.83 (5.15)	20.00 (4.26)	198.000	<0.001	62.663	<0.001	29.333	<0.001
YT	36.92 (5.16)	16.17 (3.10)	11.00 (3.36)	37.25 (4.77)	32.67 (4.98)	25.67 (4.62)	164.455	<0.001	63.035	<0.001	35.209	<0.001

YI - impairment scale scores; YM- total motor scores; YP – total phonic scores; YT- tic scores including total tic scores

Tabela 11. Wskaźnik skutków ubocznych wg grup [Tao 2019]

Parametr	Czas (dni)	Walproinian sodu (n=12)	Arypiprazol (n=12)	Z	p
CGI-I	5	1.00 (1.00, 2.00)	2.00 (2.00, 3.00)	- 2.705	0.008
	10	1.00 (1.00, 1.00)	2.00 (2.00, 2.00)	- 3.104	0.004
TESS	5	0.00 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)	- 0.173	0.887
	10	1.00 (0.25, 1.75)	1.00 (0.25, 1.00)	- 0.619	0.590

CGI-I - the Clinical Global Impressions-Improvement scale; TESS - Treatment Emergent Symptom Scale

Clinical Global Impressions Scale for tics (CGI-Tics)²

Dziesięciu (83,33%) pacjentów osiągnęło poprawę CGI - wynik poprawy tików (Tic Improvement scores) – 1 („bardzo się poprawiły”) lub 2 („dużo się poprawiły”) w grupie walproinianu sodu, podczas gdy siedmiu (58,33%) pacjentów osiągnęło wynik poprawy tików CGI - 2 („dużo się poprawiły”) w grupie arypiprazolu podczas pierwszej wizyty kontrolnej, różnica była istotna statystycznie ($Z = -2,705$, $p = 0,008$). Chociaż wynik zmniejszył się w trakcie leczenia w obu grupach, samoocena lub psychologiczna poprawa choroby w grupie arypiprazolu była gorsza niż w grupie walproinianu sodu.

² Skala CGI — do oceny stopnia poprawy lub pogorszenia po zastosowanym leczeniu uwzględniającym zmniejszenie objawów choroby, objawy niepożądane i ogólne funkcjonowanie codzienne. [Janik 2018]

TESS (Treatment Emergent Symptom Scale)³

Działania niepożądane w grupie arypiprazolu pojawiły się, gdy dawka została zwiększona w celu złagodzenia objawów u osób, które nie reagowały na mniejszą dawkę. Zaobserwowane AE obejmowały: hipersomnię (4 pacjentów), suchość jamy ustnej (2 pacjentów), zmniejszenie apetytu (1 pacjent), skrócenie snu (1 pacjent) i drżenie (1 pacjent).

Najczęstsze działania niepożądane były łagodne i obejmowały: nudności (4 pacjentów), senność (4 pacjentów), zmniejszenie apetytu (1 pacjent) i nadwrażliwość (1 pacjent) w grupie walproinianu sodu pojawiły się na początku, a z czasem ustępowały.

Podczas dwóch wizyt kontrolnych nie było istotnej różnicy w zdarzeniach niepożądanych między grupami. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wskaźnik zdarzeń niepożądanych wg grup [Tao 2019]

Skutki uboczne	Walproinian sodu N=12 (N,%)	Arypiprazol N=12 (N,%)
Senność	4, 33,3%	0
Nudności	4, 33,3%	0
Suchość jamy ustnej	0	2, 16,7%
Krótszy sen	0	1, 8,3%
Zmniejszony apetyt	0	1, 8,3%
Hipersomnia (nadmierna senność)	0	4, 33,3%
Wrażliwość	1, 8,3%	0
Drżenie	0	1, 8,3%

Wnioski autorów:

Badanie wskazuje, że pacjenci leczeni iniekcją walproinianu sodu mają szybsze efekty w zwalczaniu tików w TS niż pacjenci leczeni doustną postacią arypiprazolu

3.2. Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno nowe badanie RCT (Tao 2019) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo arypiprazolu względem walproinianu sodu w analizowanym wskazaniu.

W odnalezionych przeglądach systematycznych odniesiono się głównie do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania arypiprazolu w omawianym wskazaniu (Coustals 2021, Conte 2020, Iasevoli 2020, Mittal 2019, Pringsheim 2019 i Lee 2018). Dane na temat rysperydonu i zyprazydonu przedstawiono w przeglądach Iasevoli 2020 oraz Pringsheim 2019. Skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu została omówiona w przeglądzie Yu 2020, Mittal 2019 i Pringsheim 2019.

W przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności sulpirydu w leczeniu zespołu Tourette'a. W pracy Iasevoli 2020 przedstawiono jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa terapii za pomocą sulpirydu oparte na danych z jednego badania retrospektywnego i jednego opisu przypadku.

W przeglądzie systematycznym Coustals 2021 w analizie badań pierwotnych dotyczących skuteczności arypiprazolu przedstawiono wyniki badania Yoo 2013 oraz Sallee 2017, opisane w przeglądzie Lee 2018. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Ghanizadeh 2016, w którym stwierdzono brak istotnych różnic w skali YGTSS pomiędzy grupami stosującymi arypiprazol w różnych schemacie dawkowania. Natomiast w badaniu Wang 2017 wykazano istotnie znaczącą poprawę we wszystkich wynikach podskal YGTSS. W badaniu Wang 2017 raportowano również istotnie statystyczną poprawę zachowań w domu i poprawę w stresie rodzicielskim. Przedstawiono także wyniki trzech metaanaliz dotyczących skuteczności arypiprazolu u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a. W metaanalizie Liu 2016 wykazano istotnie statystycznie poprawę w wynikach oceny tików w skali YGTSS. W dwóch metaanalizach (Zheng 2016 i Wang 2017) nie odnotowano istotnej różnicy między arypiprazolem a lekami z grupy kontrolnej (tiapryd, rysperydon, haloperydol lub placebo) w redukcji całkowitego wyniku YGTSS. Przedstawiono także jedno badanie (Pringsheim 2017) dotyczące porównania

³ TESS obejmowały najczęściej spotykane działania niepożądane arypiprazolu i walproinianu sodu, a także ogólne pytania dotyczące problemów zdrowotnych, aktualnych chorób lub urazów oraz innych metod leczenia.

bezpieczeństwa i tolerancji arypiprazolu względem rysperydonu u dzieci i młodzieży z ZT. Wykazano: istotny wzrost wskaźnika BMI z istotną interakcją leku w czasie (mniejszy przyrost w pierwszych miesiącach z arypiprazolem i szybszy wzrost później w porównaniu z rysperydonem), wzrost obwodu talii i EPS po leczeniu bez istotnych interakcji leku w czasie.

W przeglądzie Conte 2020 przedstawiono wyniki badania retrospektywnego Budman 2008, w którym wykazano skuteczność arypiprazolu w zmniejszaniu tików i napadów furii, pomimo 22% wskaźnika przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, akatyżja i senność.

Przegląd lasevoli 2020 dotyczył oceny bezpieczeństwa i tolerancji leków przeciwpsychotycznych w zaburzeniach neurorozwojowych. W analizie zaburzeń metabolicznych u dzieci nie znaleziono wiarygodnych raportów dotyczących tempa przyrostu masy ciała. Umiarkowany przyrost masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych stwierdzono dla arypiprazolu, kwetiapiny, olanzapiny i rysperydonu. Łagodny wzrost BMI stwierdzono dla arypiprazolu i pimozydu. Łagodny wzrost stężenia glukozy na czczo stwierdzono w przypadku arypiprazolu i rysperydonu. Zmiany metaboliczne występowały niezwykle często zarówno w przypadku średnich, jak i niskich dawek rysperydonu podczas długotrwałego leczenia. W badaniu długookresowym stwierdzono również, że arypiprazol zwiększa BMI i poziom glukozy we krwi jako efekt przewlekły. Nie stwierdzono również istotnej różnicy między rysperydonem a arypiprazolem pod względem metabolicznych skutków ubocznych. U dorosłych pacjentów z TS wykryto wysokie wskaźniki zaburzeń metabolicznych po podaniu rysperydonu. W dwóch otwartych badaniach z udziałem pacjentów pediatrycznych odnotowano dużą częstość występowania hiperprolaktynemii/dysfunkcji seksualnych dla rysperydonu. W analizie zbiorczej stwierdzono znaczny wzrost średniego stężenia prolaktyny w stosunku do wartości wyjściowych dla rysperydonu. W przypadku leczenia arypiprazolem zmniejszało się stężenie prolaktyny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych (Yoo 2013) lub nie stwierdzony był wzrost (Pringsheim 2017). Względne ryzyko hiperprolaktynemii wywołanej przez rysperydon w porównaniu z arypiprazolem wynosiło 25,4. Natomiast, u pacjentów dorosłych odnotowano zaburzenia ejakulacji po podaniu rysperydonu. W przypadku kardiologicznych i hematologicznych zdarzeń niepożądanych u dorosłych pacjentów stosujących rysperydon stwierdzono nieistotne wskaźniki zmian w EKG. Zarówno u dzieci jak i u dorosłych często występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia neurologiczne. W analizach zbiorczych wykazano wysokie wskaźniki EPS (polekowe objawy pozapiramidowe) dla arypiprazolu i rysperydonu (u dzieci dla rysperydonu stwierdzono umiarkowanie częste neurologiczne AE).

Do metaanalizy Yu 2020 włączono 15 badań, w których porównano skuteczność i tolerancję topiramatu w leczeniu zaburzeń tikowych u dzieci względem haloperidolu lub tiaprydu. W analizie skuteczności obliczony współczynnik ryzyka w oparciu o model efektu stałego wyniósł 1,13 (95% CI: 1,06; 1,20), a obliczone parametry heterogeniczności wskazują na stosunkowo niską heterogeniczność ($I^2= 36\%$, $Q= 20,3$, $p= 0,09$). W metaanalizie bezpieczeństwa obliczony współczynnik ryzyka zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,56 (95%CI: 0,44; 0,72) w oparciu o model efektów losowych, jednak obliczone parametry heterogeniczności wskazują na stosunkowo dużą heterogeniczność ($I^2= 45\%$, $Q= 25,49$ i $p= 0,03$). W wyniku metaanalizy wykazano wyższą skuteczność topiramatu względem haloperidolu i tiaprydu.

W przeglądzie Mittal z 2019 roku podsumowano sposoby leczenia zespołu Tourette'a. Włączono przegląd systematyczny z metaanalizą, które obejmował 6 RCT, w których porównano arypiprazol z haloperidolem. W publikacji stwierdzono podobną skuteczność, przy znacznie mniejszej liczbie różnych zaburzeń ruchowych, w przypadku arypiprazolu (1,5%) w porównaniu z haloperidolem (43,5%). Niektóre z częstych działań niepożądanych arypiprazolu obejmują niewielkie objawy, jak np. nudności, senność, ból głowy i zawroty głowy u mniej niż 5% pacjentów. W ramach oceny topiramatu włączono metaanalizę Yang 2013, gdzie przeanalizowano 14 badań klinicznych. Autorzy doszli do wniosku, że obecne dowody są obiecujące, ale jeszcze niewystarczające do poparcia rutynowego stosowania topiramatu w TS u dzieci ze względu na niską jakość badań.

W opracowaniu Pringsheim 2019 przeprowadzono systematyczną oceną skuteczności terapii stosowanych w leczeniu tików i zdarzeń niepożądanych związanych z ich stosowaniem. Przeprowadzony przegląd systematyczny służył jako podstawa do opracowania wytycznych praktyki American Academy of Neurology (AAN) dotyczących leczenia tików u osób z zespołem Tourette'a (TS) i przewlekłymi zaburzeniami tikowymi. W wynikach skuteczności wykazano, że osoby z tikami otrzymujące rysperydon i arypiprazol prawdopodobnie częściej niż osoby otrzymujące placebo mają zmniejszone nasilenie tików na podstawie umiarkowanej pewności dowodów. Standaryzowane średnie różnice wyniosły 0,79 (95% CI 0,31; 1,27) i 0,64 (95% CI 0,31; 0,97) odpowiednio dla rysperydonu i arypiprazolu. Na podstawie dowodów o niskiej pewności wykazano, że osoby otrzymujące zyprazydon (SMD = 1,14 [95% CI 0,32; 1,97] względem placebo), i topiramát (SMD = 0,91 [95% CI 0,11; 1,71] względem placebo), prawdopodobnie częściej mają zmniejszone nasilenie tików. Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić mniejsze lub większe prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia tików porównując interwencję (rysperydon vs. pimozyd, rysperydon vs. klonidyna, arypiprazol vs. rysperydon). W analizie bezpieczeństwa wykazano, że osoby z tikami przyjmujące rysperydon prawdopodobnie częściej przybierają na wadze, są bardziej narażone na zmęczenie i senność, są bardziej narażone na wyższe wyniki

w skali objawów parkinsonizmu w skali oceny objawów pozapiramidowych oraz częściej wymagają leków przeciwparkinsonowskich, niż osoby przyjmujące placebo. Natomiast, osoby z tikami przyjmujące arypiprazol są prawdopodobnie częściej narażone na wzrost wskaźnika BMI i obwodu talii oraz bardziej narażone na sedację i senność niż osoby przyjmujące placebo.

W przeglądzie Lee z 2018 roku przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych badań oceniających arypiprazol w leczeniu zespołu Tourette'a. W badaniu Yoo z 2013 r. wykazano istotnie zmniejszenie tików w grupie leczonej arypiprazolem w porównaniu do grupy stosującej placebo. Średnie spadki w punktacji tików fonicznych i punktacji CGI-S były większe w grupie pacjentów aktywnie leczonych w porównaniu z placebo. Nie wykazano różnicy w punktacji tików ruchowych pomiędzy obiema grupami. W grupie aktywnie leczonej odsetek odpowiedzi w punkcie końcowym wynosił 65,6% w porównaniu z 44,8% w grupie placebo. W drugim badaniu przeprowadzonym przez Sallee w 2017 roku badano wpływ niskiej i wysokiej dawki arypiprazolu u dzieci z zespołem Tourette'a. Wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie tików w obu badanych grupach (45,9% spadek w grupie niskiej dawki i 54,2% spadek w grupie wyższej dawki w stosunku do wyników początkowych) w porównaniu do placebo. Stopień poprawy w większości punktów końcowych dotyczących skuteczności był na ogół większy w przypadku arypiprazolu w dużych dawkach w porównaniu z małą dawką. Lek był także dobrze tolerowany przez pacjentów.

W randomizowanym badaniu Tao 2019 oceniano skuteczność i tolerancję arypiprazolu i walproinianu sodu w leczeniu zespołu Tourette'a. Wynik dla TTS w skali YGTSS zmniejszał się z czasem w obu grupach, podczas gdy wynik dla grupy arypiprazolu był istotnie wyższy w 5. dniu ($p < 0,05$) i 10. dniu ($p < 0,05$) niż w grupie walproinianu sodu. Nie było istotnej różnicy w punktacji TESS między dwiema grupami. Dziesięciu (83,33%) pacjentów osiągnęło poprawę CGI - wynik poprawy tików – 1 („bardzo się poprawiły”) lub 2 („dużo się poprawiły”) w grupie walproinianu sodu, podczas gdy siedmiu (58,33%) pacjentów osiągnęło wynik poprawy tików CGI - 2 („dużo się poprawiły”) w grupie arypiprazolu podczas pierwszej wizyty kontrolnej, różnica była istotna statystycznie ($Z = -2,705$, $p = 0,008$). Chociaż wynik zmniejszył się w trakcie leczenia w obu grupach, samoocena lub psychologiczna poprawa choroby w grupie arypiprazol była gorsza niż w grupie walproinianu sodu. Działania niepożądane w grupie arypiprazolu pojawiły się, gdy dawka została zwiększona w celu złagodzenia objawów u osób, które nie reagowały na mniejszą dawkę. Zaobserwowane AE obejmowały: hipersomnię (4 pacjentów), suchość jamy ustnej (2 pacjentów), zmniejszenie apetytu (1 pacjent), skrócenie snu (1 pacjent) i drżenie (1 pacjent). Podczas dwóch wizyt kontrolnych nie było istotnej różnicy w zdarzeniach niepożądanych między grupami.

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę włączonych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR. Maksymalna liczba punktów możliwa do uzyskania wg skali AMSTAR wynosi 16. W trakcie oceny przyznawano 1 punkt zarówno za odpowiedź „częściowo tak” oraz za odpowiedź „tak”. Trzy przeglądy (Lee 2018, Mittal 2019, Coustals 2021) miały „krytycznie niską jakość”, trzy przeglądy (Conte 2020, Iasevoli 2020 oraz Yu 2020) były niskiej jakości, a przegląd Pringsheim 2019 był umiarkowanej jakości.

Dodatkowo dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego badania klinicznego Tao 2019 wg zaleceń Cochrane Handbook. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny jakości badań włączonych do przeglądu Agencji.

Tabela 13. Ocena jakości odnalezionych przeglądów systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR

Przegląd systematyczny	Ocena wg AMSTAR ⁴	Liczba punktów (max. 16)	Główne powody odjęcia punktów
Conte 2020	Niska jakość przeglądu	7	Brak metaanalizy, Brak listy odrzuconych badań, Brak charakterystyki włączonych badań, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach;
Coustals 2021	Krytycznie niska jakość przeglądu	3	Brak metaanalizy, Brak informacji o selekcji wyszukiwania, Brak informacji o rodzaju włączanych badań, Brak listy odrzuconych badań, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach,

⁴ Wg narzędzia dostępnego na stronie: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 14.06.2021 r.]

Przegląd systematyczny	Ocena wg AMSTAR ⁴	Liczba punktów (max. 16)	Główne powody odjęcia punktów
Iasevoli 2020	Niska jakość przeglądu	8	Brak metaanalizy, Brak listy odrzuconych badań, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach
Lee 2018	Krytycznie niska jakość przeglądu	3	Brak metaanalizy, Brak informacji o selekcji wyszukiwania, Brak informacji o rodzaju włączanych badań, Brak listy odrzuconych badań, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach,
Mittal 2019	Krytycznie niska jakość przeglądu	3	Brak metaanalizy, Brak informacji o selekcji wyszukiwania, Brak informacji o rodzaju włączanych badań, Brak listy odrzuconych badań, Brak oceny ryzyka błędu w badaniach,
Pringsheim 2019	Umiarkowana jakość przeglądu	12	Brak listy odrzuconych badań, Brak źródeł finansowania badań,
Yu 2020	Niska jakość przeglądu	10	Brak oceny ryzyka błędu w badaniach; Brak źródeł finansowania badań, Brak listy odrzuconych badań, Brak opisanych kryteriów włączenia badań;

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tao 2019 wg zaleceń Cochrane Handbook

Kategorie	Tao 2019
Generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieznane ryzyko
Zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane ryzyko
Niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
Selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
Inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Umiarkowane ryzyko

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Conte 2020** Conte G., Valente F., Fioriello F., Cardona F., Rage attacks in Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 119 (2020): 21-36. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420305765?via%3Dihub> [dostęp: 14.06.2021 r.]
- Coustals 2021** Coustals N., Menard M., Cohen D., Aripiprazole in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2021 Feb;31(1):4-32. doi: 10.1089/cap.2020.0014. PMID: 32931315; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931315/> [dostęp: 10.06.2021 r.]
- Iasevoli 2020** Iasevoli F., Barone A., Buonaguro E., Vellucci L., Bartolomeis A. Safety and tolerability of antipsychotic agents in neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020 Nov;19(11):1419-1444. doi: 10.1080/14740338.2020.1820985. PMID: 32892632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892632/> [dostęp: 11.06.2021 r.]
- Lee 2018** Lee E., Vidal C., Findling R., A focused Review on the Treatment of Pediatric Patients with Atypical Antipsychotics. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2018 Nov;28(9):582-605. doi: 10.1089/cap.2018.0037. PMID: 30312108 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312108/> [dostęp: 14.06.2021 r.]
- Mittal 2020** Mittal S., Tics and Tourette's syndrome. *Drugs Context.* 2020; 9: 2019-12-2. doi: 10.7573/dic.2019-12-2. PMCID: PMC7111125, PMID: 32273897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7111125/> [dostęp: 11.06.2021 r.]
- Pringsheim 2019** Pringsheim T., Holler-Managan Y., Okun MS, Jankovic J, Piacentini J, Cavanna AE, Martino D, Müller-Vahl K, Woods DW, Robinson M, Jarvie E, Roessner V, Oskoui M. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology.* 2019 May 7;92(19):907-915. doi: 10.1212/WNL.00000000000007467. Erratum in: *Neurology.* 2019 Aug 27;93(9):415. PMID: 31061209; PMCID: PMC6537130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537130/pdf/NEUROLOGY2018915207.pdf> [dostęp: 11.06.2021 r.]
- Tao 2019** Tao D., Zhong T., Ma S., Li J., Li X., Randomized controlled clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and sodium valproate in the treatment of Tourette syndrome. *Ann Gen Psychiatry.* 2019 Oct 10;18:24. doi: 10.1186/s12991-019-0245-3. eCollection 2019. PMID:31624488, PMCID: PMC6785853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624488/> [dostęp: 15.06.2021 r.]
- Yu 2020** Yu L., Yan J., Wen F., Wang F., Lie J., Cui Y., Li Y., Revisiting the Efficacy and Tolerability of Topiramate for Tic Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2020 Jun;30(5):316-325. doi: 10.1089/cap.2019.0161. PMID: 32191124 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191124/> [dostęp: 11.06.2021 r.]

Rekomendacje kliniczne

- AAN 2019** Pringsheim T., Okun M et al.; "Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders"; *Neurology* 2019, 92 (19), 896-906, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537133/pdf/NEUROLOGY2018914986.pdf> [dostęp: 01.06.2021 r.]
- Janik 2018** Janik P., Wolańczyk T., Bryńska A., Żarowski M., Szamburska-Lewandowska K., Szejko N., Postępowanie w tikach i zespole Gilles de la Tourette'a- rekomendacje grupy ekspertów"; *Varia Medica* 2018, 2 (6), 527-545; https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/63090 [dostęp: 01.06.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- AMSTAR** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> [dostęp: 02.06.2021 r.]
- Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 roku** Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych: rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam, we wskazaniu pozarejestracyjnym: zespół Tourette'a. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/140/ORP/U_30_296_180813_opinia_210_Zespol_Tourette_off_label.pdf [dostęp: 11.06.2021 r.]
- Raport nr: OT.4320.13.2018** Rysperydon, sulpiryd, arypiprazol, zyprazydon, olanzapina, kwetiapina, klonidyna, topiramát, klonazepam we wskazaniu: „zespół Tourette'a”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 6 sierpnia 2018 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/140/RPT/140_OT.4320.13.2018_zespol_Tourette'a_2018.08.06.pdf [dostęp: 11.06.2021 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających rysperydon, aripiprazol, topiramát, sulpiryd, zyprazydon finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego								
Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990831258	6,48	6,80	9,00	7,15	ryczałt	5,05
Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990831265	16,20	17,01	21,91	21,44	ryczałt	3,67
Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990690138	31,32	32,89	39,64	35,73	ryczałt	7,11
Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	32,40	34,02	41,62	41,62	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	48,60	51,03	60,63	60,63	ryczałt	3,84
Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	62,10	65,21	76,51	76,51	ryczałt	5,12
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990075157	9,29	9,75	12,80	10,72	ryczałt	5,28
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990075164	18,58	19,51	24,40	21,44	ryczałt	6,16
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990075171	27,86	29,25	35,58	32,15	ryczałt	6,63
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990075188	37,15	39,01	46,61	42,87	ryczałt	6,94
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990044481	6,75	7,09	9,28	7,15	ryczałt	5,33
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990044344	13,50	14,18	17,95	14,29	ryczałt	6,86
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990044252	20,79	21,83	26,73	21,44	ryczałt	8,49
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990044146	28,51	29,94	35,84	28,58	ryczałt	10,46
Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990336524	7,32	7,69	9,89	7,15	ryczałt	5,94
Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990336548	21,97	23,07	27,97	21,44	ryczałt	9,73
Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990336487	15,02	15,77	19,54	14,29	ryczałt	8,45
Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990336500	45,07	47,32	54,91	42,87	ryczałt	15,24

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Risperon, tabl. powl., 3 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990336555	21,98	23,08	27,98	21,44	ryczałt	9,74
Risperon, tabl. powl., 3 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990336579	65,93	69,23	78,83	64,31	ryczałt	18,36
Risperon, tabl. powl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990336586	29,30	30,77	36,67	28,58	ryczałt	11,29
Risperon, tabl. powl., 4 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	05909990336609	87,90	92,30	103,60	85,74	ryczałt	22,98
Rispolept, tabl. powl., 1 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990670413	7,18	7,54	9,74	7,15	ryczałt	5,79
Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	35,90	37,70	44,45	35,73	ryczałt	11,92
Rispolept, tabl. powl., 2 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990670512	14,71	15,45	19,22	14,29	ryczałt	8,13
Rispolept, tabl. powl., 3 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990670611	19,39	20,36	25,26	21,44	ryczałt	7,02
Rispolept, tabl. powl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990670710	21,60	22,68	28,58	28,58	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powl., 1 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990567683	7,17	7,53	9,73	7,15	ryczałt	5,78
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990721405	36,85	38,69	45,44	35,73	ryczałt	12,91
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 30 ml	05909990721399	10,69	11,22	14,27	10,72	ryczałt	6,75
Ryspolit, tabl. powl., 2 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990567737	15,03	15,78	19,55	14,29	ryczałt	8,46
Ryspolit, tabl. powl., 3 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990567935	22,25	23,36	28,26	21,44	ryczałt	10,02
Ryspolit, tabl. powl., 4 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990568031	30,24	31,75	37,65	28,58	ryczałt	12,27
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990034932	5,94	6,24	8,44	7,15	ryczałt	4,49
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990680849	13,39	14,06	18,40	17,86	ryczałt	3,74
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990034994	11,99	12,59	16,36	14,29	ryczałt	5,27
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990680863	26,78	28,12	34,87	34,87	ryczałt	3,20
178.7. Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol								
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990002306	102,54	107,67	121,51	115,69	ryczałt	9,02
Abilify, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05909990002337	203,36	213,53	231,37	231,37	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 30 mg	56 tabl.	05909990002382	412,56	433,19	456,37	456,37	ryczałt	11,95
Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol. proszku + fiol. rozp.	05702157142200	1026,43	1077,75	1117,19	1117,19	bezpłatny do limitu	0,00
Apiprax, tabletki, 15 mg	28 szt.	05909991279691	77,76	81,65	95,49	95,49	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	68,36	71,78	83,40	77,12	ryczałt	9,48
Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	138,56	145,49	161,11	154,25	ryczałt	10,84
Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	209,92	220,42	238,26	231,37	ryczałt	12,86
Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	102,73	107,87	121,71	115,69	ryczałt	9,22
Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	208,71	219,15	236,99	231,37	ryczałt	11,59
Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	319,25	335,21	355,72	347,06	ryczałt	17,62
Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	206,28	216,59	234,43	231,37	ryczałt	9,03
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	68,36	71,78	83,40	77,12	ryczałt	9,48
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	138,56	145,49	161,11	154,25	ryczałt	10,84
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	209,92	220,42	238,26	231,37	ryczałt	12,86
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	102,73	107,87	121,71	115,69	ryczałt	9,22
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	208,71	219,15	236,99	231,37	ryczałt	11,59
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	319,25	335,21	355,72	347,06	ryczałt	17,62
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg	28 szt.	05906414001044	206,28	216,59	234,43	231,37	ryczałt	9,03
Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	138,24	145,15	160,77	154,25	ryczałt	10,50
Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	102,75	107,89	121,73	115,69	ryczałt	9,24
Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	208,44	218,86	236,70	231,37	ryczałt	11,30
Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	421,20	442,26	465,44	462,74	ryczałt	14,65
Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	102,75	107,89	121,73	115,69	ryczałt	9,24
Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	78,30	82,22	96,06	96,06	ryczałt	3,20
Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	68,26	71,67	83,29	77,12	ryczałt	9,37
Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	102,70	107,84	121,68	115,69	ryczałt	9,19
Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	108,43	113,85	128,07	123,95	ryczałt	7,32
Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	208,66	219,09	236,93	231,37	ryczałt	11,53

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	224,10	235,31	253,53	247,90	ryczałt	12,03
Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	333,72	350,41	371,49	371,49	ryczałt	9,60
Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	207,68	218,06	235,90	231,37	ryczałt	10,50
Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	108,00	113,40	127,62	123,95	ryczałt	6,87
Aripiprazole Apotex, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05909991339951	101,30	106,37	120,21	115,69	ryczałt	7,72
Aripiprazole Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl. w blisterach perforowanych	05909991270223	101,30	106,37	120,21	115,69	ryczałt	7,72
Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05902020926771	116,42	122,24	136,09	115,69	ryczałt	23,60
Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05902020926788	232,85	244,49	262,33	231,37	ryczałt	36,93
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991305598	52,90	55,55	67,18	67,18	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	56 tabl.	05909991305611	105,81	111,10	126,72	126,72	ryczałt	3,98
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	14 tabl.	05909991305642	39,68	41,66	51,50	51,50	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05909991305659	79,36	83,33	97,17	97,17	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05909991305673	158,72	166,66	184,49	184,49	ryczałt	5,97
Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	69,55	73,03	86,87	86,87	ryczałt	3,20
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	69,50	72,98	84,60	77,12	ryczałt	10,68
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	145,80	153,09	168,71	154,25	ryczałt	18,44
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	107,46	112,83	126,67	115,69	ryczałt	14,18
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	223,56	234,74	252,58	231,37	ryczałt	27,18
Aripiprazole STADA, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991251604	59,40	62,37	76,21	76,21	ryczałt	3,20
Aripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229634	105,30	110,57	124,41	115,69	ryczałt	11,92
Aripiprazole Zentiva, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991221546	104,76	110,00	123,84	115,69	ryczałt	11,35
Aripsan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991259075	75,51	79,29	91,42	82,63	ryczałt	11,99
Aripsan, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991259143	117,26	123,12	137,34	123,95	ryczałt	16,59
Aripsan, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991259013	75,51	79,29	91,42	82,63	ryczałt	11,99
Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	52,81	55,45	67,07	67,07	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	105,62	110,90	126,53	126,53	ryczałt	3,98
Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	79,23	83,19	97,03	97,03	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	158,46	166,38	184,22	184,22	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Arpixon, tabl., 20 mg	28 szt.	05909991404697	105,62	110,90	126,53	126,53	ryczałt	3,98
Arpixon, tabl., 20 mg	56 szt.	05909991404703	211,25	221,81	241,43	241,43	ryczałt	7,96
Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	158,46	166,38	184,22	184,22	ryczałt	5,97
Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	316,92	332,77	355,95	355,95	ryczałt	11,95
Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	26,41	27,73	35,57	35,57	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	52,81	55,45	67,07	67,07	ryczałt	3,20
Arypirazol Glenmark, tabl., 15 mg	28 szt.	05902020241447	104,76	110,00	123,84	115,69	ryczałt	11,35
Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	68,36	71,78	83,40	77,12	ryczałt	9,48
Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	136,72	143,56	159,18	154,25	ryczałt	8,91
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991385682	74,50	78,23	92,08	92,08	ryczałt	3,20
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991266202	74,52	78,25	92,09	92,09	ryczałt	3,20
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	102,54	107,67	121,51	115,69	ryczałt	9,02
Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	205,08	215,33	233,17	231,37	ryczałt	7,77
Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	206,24	216,55	234,39	231,37	ryczałt	8,99
Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	69,12	72,58	84,20	77,12	ryczałt	10,28
Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	102,60	107,73	121,57	115,69	ryczałt	9,08
Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	101,68	106,76	120,60	115,69	ryczałt	8,11
Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	203,36	213,53	231,37	231,37	ryczałt	5,97
Explemed Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991237141	105,30	110,57	124,41	115,69	ryczałt	11,92
164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramata								
Epitoram, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990649594	28,94	30,39	37,19	33,75	ryczałt	6,64
Epitoram, tabl. powł., 200 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990649617	57,89	60,78	71,01	67,50	ryczałt	6,71
Epitoram, tabl. powł., 25 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990649556	7,24	7,60	10,25	8,44	ryczałt	5,01
Epitoram, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	05909990649570	14,47	15,19	19,54	16,88	ryczałt	5,86
Etopro, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990061495	30,24	31,75	38,55	33,75	ryczałt	8,00
Etopro, tabl. powł., 200 mg	28 szt.	05909990061464	59,68	62,66	72,89	67,50	ryczałt	8,59
Etopro, tabl. powł., 25 mg	28 szt.	05909990061488	7,46	7,83	10,48	8,44	ryczałt	5,24
Etopro, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990061471	14,91	15,66	20,02	16,88	ryczałt	6,34

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Oritop, tabl. powl., 100 mg	60 szt. (1 but. po 60 szt.)	05909990715169	56,16	58,97	69,61	69,61	ryczałt	3,20
Oritop, tabl. powl., 25 mg	60 szt. (1 but. po 60 szt.)	05909990715084	16,20	17,01	21,58	18,08	ryczałt	6,70
Oritop, tabl. powl., 50 mg	60 szt. (1 but. po 60 szt.)	05909990715145	30,24	31,75	38,85	36,16	ryczałt	5,89
Topamax, tabl. powl., 100 mg	1 but. po 28 szt.	05909990759019	29,38	30,85	37,64	33,75	ryczałt	7,09
Topamax, tabl. powl., 200 mg	1 but. po 28 szt.	05909990759118	54,54	57,27	67,50	67,50	ryczałt	3,20
Topamax, tabl. powl., 25 mg	1 but. po 28 szt.	05909990758814	11,72	12,31	14,96	8,44	ryczałt	9,72
Topamax, tabl. powl., 50 mg	1 but. po 28 szt.	05909990758913	15,12	15,88	20,24	16,88	ryczałt	6,56
Toramat, tabl. powl., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990671496	30,24	31,75	38,85	36,16	ryczałt	5,89
Toramat, tabl. powl., 200 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990671502	60,48	63,50	74,14	72,32	ryczałt	5,02
Toramat, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990671472	7,56	7,94	10,74	9,04	ryczałt	4,90
Toramat, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990671489	15,12	15,88	20,45	18,08	ryczałt	5,57
178.1, Leki przeciwpsychotyczne - klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne								
Sulpiryd Hasco, tabl., 100 mg	24 szt.	05909991380410	4,37	4,59	5,64	3,60	bezpłatny do limitu	2,04
Sulpiryd Hasco, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991380465	6,22	6,53	8,99	8,99	bezpłatny do limitu	0,00
Sulpiryd Hasco, tabl., 50 mg	24 szt.	05909991380373	3,35	3,52	4,04	1,80	bezpłatny do limitu	2,24
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 100 mg	24 szt. (2 blist. po 12 szt.)	05909990159314	4,48	4,70	5,75	3,60	bezpłatny do limitu	2,15
Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg	12 szt. (1 blist. po 12 szt.)	05909990159413	3,89	4,08	5,13	3,60	bezpłatny do limitu	1,53
Sulpiryd Teva, tabl., 200 mg	30 szt. (2 blist. po 15 szt.)	05909990159437	8,31	8,73	11,19	8,99	bezpłatny do limitu	2,20
Sulpiryd Teva, kaps. twarde, 50 mg	24 szt. (2 blist. po 12 szt.)	05909990159512	3,46	3,63	4,15	1,80	bezpłatny do limitu	2,35
178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprazydon								
Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	184,68	193,91	211,26	211,26	ryczałt	5,97

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej arypiprazol w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#14	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])); Filters: from 2018/7/20	30
#13	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	111
#12	(((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	5 880
#11	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 417
#10	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	366
#9	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#8	Tourette Disorder[Title/Abstract]	114
#7	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 759
#6	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 318
#5	((((Aripiprazole) OR (Abilify)) OR (OPC 14597)) OR ("Aripiprazole"[Mesh])	4 571
#4	"Aripiprazole"[Mesh]	2 513
#3	OPC 14597	4 555
#2	Abilify	4 569
#1	Aripiprazole	4 557
Embase (via Ovid)		
#1	Aripiprazole.ab,kw,ti.	7 166
#2	Abilify.ab,kw,ti.	135
#3	exp aripiprazole/	16 365
#4	#1 OR #2 OR #3	16 729
#5	tourette syndrome.ab,kw,ti.	4 356
#6	tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 168
#7	tourette's disorder.ab,kw,ti.	472
#8	tourette disease.ab,kw,ti.	19
#9	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 187
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8 855
#11	#4 AND #10	440
#12	limit 11 to yr="2018 -Current"	111
Cochrane Library		
#1	aripiprazole	1 740
#2	abilify	91
#3	OPC 14597	28
#4	MeSH descriptor: [Aripiprazole] explode all trees	599

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 741
#6	Tourette syndrome	522
#7	Tourette's syndrome	521
#8	Tourette Disorder	308
#9	Tourette's Disease	164
#10	Gilles De La Tourette's Syndrome	213
#11	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	258
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	537
#13	#5 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2021	21

Tabela 17. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej rysperydon w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#13	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh]) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette disease[Title/Abstract])) OR (tourette's disorder[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]); Filters: from 2018/7/20	21
#12	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh]) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	113
#11	((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract]) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	5 920
#10	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 417
#9	((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (tourette disease[Title/Abstract]) OR (tourette's disorder[Title/Abstract])	5 176
#8	tourette's disorder[Title/Abstract]	295
#7	tourette disease[Title/Abstract]	24
#6	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 759
#5	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 318
#4	((risperidone) OR (risperidal)) OR ("Risperidone"[Mesh])	10 466
#3	"Risperidone"[Mesh]	6 362
#2	risperidal	10 451
#1	risperidone	10 465
Embase (via Ovid)		
#1	risperidone.ab,kw,ti.	14 772
#2	exp risperidone/	37 962
#3	risperidal.ab,kw,ti.	17
#4	#1 OR #2 OR #3	38 652
#5	tourette syndrome.ab,kw,ti.	4 356
#6	tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 168
#7	tourette disease.ab,kw,ti.	19
#8	tourette's disorder.ab,kw,ti.	472
#9	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 195
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8 867

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	#4 AND #10	746
#12	limit 11 to yr="2018 -Current"	97
Cochrane Library		
#1	risperidone	3 750
#2	MeSH descriptor: [Risperidone] explode all trees	1 403
#3	risperidal	6
#4	#1 OR #2 OR #3	3 751
#5	tourette's syndrome	521
#6	Tourette syndrome	522
#7	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	258
#8	tourette's disorder	307
#9	tourette disease	165
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	537
#11	#4 AND #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2021	9

Tabela 18. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej sulpiryd w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])); Filters: from 2018/7/20	3
#14	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	28
#13	(((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	5 880
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 417
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	366
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	114
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 759
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 318
#6	(((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)) OR ("Sulpiride"[Mesh])	6 272
#5	"Sulpiride"[Mesh]	3 973
#4	((Sulpiride) OR (Arminol)) OR (Deponerton)	6 272
#3	Deponerton	6 267
#2	Arminol	6 267
#1	Sulpiride	6 272
Embase (via Ovid)		
#1	Sulpiride.ab,kw,ti.	5 075
#2	Arminol.ab,kw,ti.	0
#3	Deponerton.ab,kw,ti.	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	#1 OR #2 OR #3	5 075
#5	exp sulpiride/	11 049
#6	#4 OR #5	11 593
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	4 356
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 168
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	143
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	42
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti	350
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 187
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 819
#14	#6 AND #13	181
#15	limit 14 to yr="2018 -Current"	13
Cochrane Library		
#1	sulpiride	685
#2	arminol	3
#3	Deponerton	2
#4	#1 OR #2 OR #3	685
#5	MeSH descriptor: [Sulpiride] explode all trees	328
#6	#4 OR #5	685
#7	Tourette syndrome	522
#8	Tourette's syndrome	521
#9	Tourette Disorder	308
#10	Tourette's Disease	1 264
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome	213
#12	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	258
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	537
#14	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2021	3

Tabela 19. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej topiramate w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	(((Topiramate) OR (Eptomax)) OR (McN 4853)) OR ("Topiramate"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])); Filters: from 2018/7/20	9
#14	(((Topiramate) OR (Eptomax)) OR (McN 4853)) OR ("Topiramate"[Mesh]) AND (((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh]))	25
#13	(((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])) OR ("Tourette Syndrome"[Mesh])	5 880
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 417
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	366
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	114
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 759
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 318
#6	((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853) OR ("Topiramate"[Mesh])	5 170
#5	"Topiramate"[Mesh]	2 806
#4	((Topiramate) OR (Epitomax)) OR (McN 4853)	5 170
#3	McN 4853	5 170
#2	Epitomax	5 170
#1	Topiramate	5 170
Embase (via Ovid)		
#1	topiramate.ab,kw,ti.	8058
#2	epitomax.ab,kw,ti.	4
#3	McN 4853.ab,kw,ti.	2
#4	#1 OR #2 OR #3	8 058
#5	exp topiramate/	22 738
#6	#4 OR #5	23 412
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	4356
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 168
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	143
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	42
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	350
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 187
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 819
#14	#6 AND #13	141
#15	limit 14 to yr="2018 -Current"	35
Cochrane Library		
#1	topiramate	1 580
#2	epitomax	4
#3	McN 4853	2
#4	#1 OR #2 OR #3	1 580
#5	MeSH descriptor: [Topiramate] explode all trees	548
#6	#4 OR #5	1 580
#7	Tourette syndrome	522
#8	Tourette's syndrome	521
#9	Tourette Disorder	308
#10	Tourette's Disease	164
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome	213
#12	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	258
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	537
#14	#6 AND #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2021	2

Tabela 20. Strategia wyszukiwania dla substancji czynnej zyprazydon w trzech bazach (data ostatniego wyszukiwania: 28.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
PubMed		
#15	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR ("ziprasidone" [Supplementary Concept])) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract]) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract])); Filters: from 2018/7/20	3
#14	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR ("ziprasidone" [Supplementary Concept])) AND (((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract]) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]))	16
#13	((((Tourette syndrome[Title/Abstract]) OR (Tourette's syndrome[Title/Abstract])) OR (Tourette Disorder[Title/Abstract])) OR (Tourette's Disease[Title/Abstract])) OR (Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]))	5 087
#12	"Tourette Syndrome"[Mesh]	4 417
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome[Title/Abstract]	366
#10	Tourette's Disease[Title/Abstract]	107
#9	Tourette Disorder[Title/Abstract]	114
#8	Tourette's syndrome[Title/Abstract]	1 759
#7	Tourette syndrome[Title/Abstract]	3 318
#6	((((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)) OR ("ziprasidone" [Supplementary Concept]))	2 093
#5	"ziprasidone" [Supplementary Concept]	974
#4	((Ziprasidone) OR (ziprasidone hydrochloride)) OR (Geodon)	2 093
#3	Geodon	2 093
#2	ziprasidone hydrochloride	2 074
#1	Ziprasidone	2 074
Embase (via Ovid)		
#1	Ziprasidone.ab,kw,ti.	2913
#2	ziprasidone hydrochloride.ab,kw,ti.	56
#3	Geodon.ab,kw,ti.	32
#4	#1 OR #2 OR #3	2 925
#5	exp ziprasidone/	9 262
#6	#4 OR #5	9 421
#7	Tourette syndrome.ab,kw,ti.	4 356
#8	Tourette's syndrome.ab,kw,ti.	2 168
#9	Tourette Disorder.ab,kw,ti.	143
#10	Tourette's Disease.ab,kw,ti.	42
#11	Gilles De La Tourette's Syndrome.ab,kw,ti.	350
#12	exp Gilles de la Tourette syndrome/	8 187
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	8 819
#14	#6 AND #13	226
#15	limit 14 to yr="2018 -Current"	32

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
Cochrane Library		
#1	Ziprasidone	862
#2	ziprasidone hydrochloride	26
#3	Geodon	31
#4	#1 OR #2 OR #3	866
#5	MeSH descriptor: [Ziprasidone] explode all trees	0
#6	Tourette syndrome	522
#7	Tourette's syndrome	521
#8	Tourette Disorder	308
#9	Tourette's Disease	164
#10	Gilles De La Tourette's Syndrome	213
#11	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] explode all trees	258
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	537
#13	#4 AND #12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Dec 2021	2