



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sirolimusum**  
**we wskazaniu:**  
zespół Klippel-Trénaunay

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

Opracowanie nr: OT.4221.27.2022  
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.6.2019)

Data ukończenia: 29.04.2022 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 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:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 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:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 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

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
3.1. Zespół Klippel-Trénaunay .....	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Podsumowanie.....	20
<b>4. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	23
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	23

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4320.6.2019. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 157/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Klippel-Trénaunay.

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

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 19.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- European Society for Vascular Surgery, ESVS, (<https://esvs.org/guidelines/>);
- International Union of Phlebology, IUP (<https://www.uip-phlebology.org/>);
- K-T Support Group, <https://k-t.org/>;
- Polskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (<https://ptchn.com.pl>);
- Polskie Towarzystwo Flebologiczne (<http://ptf.org.pl>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Klippel-Trenaunay i guidelines, management, recommendations, treatment, wytyczne, rekomendacje, leczenie, postępowanie.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje dot. postępowania w leczeniu KTS oraz informacje dot. terapii KTS znajdujące się na stronach internetowych dwóch ośrodków klinicznych. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opartych na przeglądach systematycznych, w których określono by siłę zaleceń rekomendacji.

W publikacji Lee 2021 wskazano, że w ramach leczenia farmakologicznego skierowanego na hamowanie szlaku PIK3CA istnieje wiele opisów korzyści ze stosowania syrolimusu w leczeniu zespołu gumiatych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber web syndrome), lecz nie w KTS. W pracy Asghar 2020 nie wskazano poszczególnych substancji możliwych do zastosowania w ramach farmakoterapii KTS.

Na stronie internetowej szpitala Middlesex wskazano, że syrolimus (Rapamune) może pomóc w leczeniu objawowych złożonych malformacji naczyniowych, ale może mieć znaczące skutki uboczne i potrzebne są dalsze badania. Natomiast na stronie internetowej Mayo Clinic przedstawiono informację, iż miejscowo stosowany syrolimus może pomóc złagodzić objawy powierzchownych malformacji naczyniowych, trwają badania mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa leków u osób z KTS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Lee 2021	<p>Praca dotyczy przeglądu terapii ukierunkowanych na leczenie KTS.</p> <p>Ogólne zasady terapii:</p> <p>Powikłania zespołu Klippel-Trénaunay to ból, choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie płucne, miejscowe krwawienie i owrzodzenie; wszystkie stanowią wskazanie do rozpoczęcia leczenia. Inne powikłania to obrzęk oszpecający i ocieżalność.</p> <p>Leczenie patologii możemy podzielić na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie zachowawcze;</li> <li>• leczenie powikłań zakrzepowych KTS;</li> <li>• leczenie farmakologiczne;</li> <li>• aktywne leczenie powierzchownych żył ekstatycznych (ang. superficial ectatic veins);</li> <li>• leczenie deformacji kości;</li> <li>• leczenie znamion.</li> <li>• Leczenie farmakologiczne: Leczenie skierowane na hamowanie szlaku PIK3CA. Istnieje wiele opisów korzyści ze stosowanie <b>syrolimusu</b> w leczeniu zespołu gumniastych pęcherzyków znamionowych (ang. blue rubber web syndrome), lecz nie w KTS. Istnieje tylko praca na temat zastosowania alpelisybu, inhibitora szlaku PIK3CA, z obiecującymi wynikami w leczeniu. Wymaga to jednak terapii trwające całe życie, ponieważ przy przerwaniu terapii często dochodzi do nawrotu objawów klinicznych.</li> </ul>
Asghar 2020	<p>Praca dotyczy przeglądu dostępnych danych na temat postępowania w KTS.</p> <p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie zachowawcze;</li> <li>• leczenie powikłań zakrzepowych KTS;</li> <li>• terapia przeciwbólowa;</li> <li>• leczenie chirurgiczne;</li> <li>• terapia laserowa i radioterapia.</li> </ul>
Mayo Clinic 2022	<p><u>KTS leczenie:</u></p> <p>Chociaż nie ma można wyleczyć KTS, lekarz może pomóc w radzeniu sobie z objawami i zapobiegać powikłaniom. Lekarz może wspólnie z pacjentem ustalić, który z poniższych sposobów leczenia jest najbardziej odpowiedni. Terapia może obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię uciskową;</li> <li>• higienę skóry;</li> <li>• fizykoterapię;</li> <li>• zastosowanie sprzętu ortopedycznego;</li> <li>• epifizjodezę;</li> <li>• embolizację;</li> <li>• terapię laserową;</li> <li>• ablację żył – laserowo lub radiofrekwencyjnie;</li> <li>• ablację pod kontrolą MR;</li> <li>• skleroterapię</li> <li>• zabiegi chirurgiczne;</li> <li>• leczenie farmakologiczne: Niektóre osoby odniosły korzyści z przyjmowania leków doustnych, które mogą pomóc w leczeniu złożonych wad rozwojowych naczyń krwionośnych i limfatycznych, które powodują objawy. Jednak leki te mogą mieć znaczące skutki uboczne, które wymagają monitorowania. <b>Miejscowo stosowany syrolimus</b> może pomóc złagodzić objawy powierzchownych malformacji naczyniowych. Trwają badania mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa tych leków u osób z KTS.</li> </ul> <p>Ponadto może być konieczne leczenie powikłań, takich jak krwawienie, infekcja, zakrzepy krwi lub owrzodzenia skóry. W czasie ciąży może być potrzebna szczególna opieka, aby zapobiec powikłaniom.</p>
Middlesex Health 2020	<p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <p>Wstępne badania wskazują, że lek o nazwie <b>syrolimus</b> (Rapamune) może pomóc w leczeniu objawowych złożonych malformacji naczyniowych, ale może mieć znaczące skutki uboczne i potrzebne są dalsze badania.</p>

KTS –zespół Klippela-Trénaunaya (ang. Klippel-Trénaunay syndrome)

#### Raport OT.4320.6.2019 - podsumowanie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej: amerykańskie Grupy roboczej ds. zespołu Klippela-Trénaunaya z 2016 roku (KTS Working Group 2016), europejskie European Society for Vascular Surgery z 2015 roku (ESVS) oraz międzynarodowe International Union of Phebology (IUP). Tylko w jednych spośród trzech odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej autorzy odnoszą się do leczenia z zastosowaniem substancji czynnej sirolimus (KTS Working Group 2016). Autorzy rekomendują zastosowanie sirolimusu w leczeniu rozległych malformacji limfatycznych, w leczeniu nawracających infekcji czy krwawienia z układu pokarmowego, które towarzyszą zespołowi Klippela-Trénaunaya.

W leczeniu malformacji w zespole Klippela- Trénaunaya stosuje się również heparynę o małej masie cząsteczkowej. Heparyna zalecana jest w leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z KTS oraz z trombofilią (IUP 2013). Wśród metod nefarmakologicznego leczenia malformacji wytyczne wskazują skleroterapię, leczenie operacyjne, obejmujące chirurgiczne usunięcie zmian oraz leczenie laserowe (KTS Working Group 2016. ESVS 2016, IUP 2013).

Zespół Klippela-Trénaunaya wymaga multidyscyplinarnego podejścia, a terapia ukierunkowana jest na leczenie objawowe. Zmiany naczyniowe występujące u pacjentów z KTS mają charakter swoisty i niemożliwe jest wskazanie jednolitej ścieżki terapeutycznej dla tych pacjentów. Ponadto przed rozpoczęciem terapii chorych należy ocenić ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej czy krwawienia, dlatego ze względu na powyższe, leczenie pacjentów z KTS wymaga indywidualnego podejścia do chorego.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Zespół Klippel-Trénaunay

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syrolimusu w leczeniu pacjentów z zespołem Klippel-Trénaunay. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych MEDLINE via Pubmed (19.04.2022 r.), EMBASE via Ovid (21.04.2022 r.) oraz Cochrane Library (20.04.2022 r.). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.05.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.6.2019.

Strategię wyszukiwania uzupełniono o kwerendę „Klippel-Trenaunay Syndrome” (wyszukiwanie wolnotekstowe) oraz o synonimy substancji czynnej syrolimus zgodnie ze słownikiem MeSH.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** Pacjenci z zespołem Klippela-Trénaunay.

**Interwencja:** Syrolimus, podanie doustne.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syrolimusu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, badania „real world evidence”. Uwzględniając wyniki wyszukiwania z poprzedniego raportu Agencji, tj. włączono 6 opisów przypadków na podstawie 5 publikacji, dopuszczono możliwość włączenia opisów przypadków.

Uwzględniono również możliwość włączenia badań o ww. charakterystyce przeprowadzonych w szerszej populacji, jeżeli brali w nich udział pacjenci z KTS i subpopulacja z KTS stanowiła co najmniej 80% populacji całkowitej lub dostępne były osobne wyniki dla tych pacjentów.

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

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono:

- Cztery przeglądy systematyczne:
  - **Badawy 2022** - oceniające skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów mTOR w leczeniu stanów izolowanego przerostu kończyn;
  - **Bernhard 2022** - oceniające bezpieczeństwo i skuteczność obecnie stosowanych metod leczenia pacjentów ze spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS);
  - **Geeurickx 2021** – w którym podsumowano wpływ podawania syrolimusu w leczeniu wrodzonych malformacji naczyniowych;
  - **Swarbrick 2021** – w którym dokonano przeglądu dowodów na aktualne zastosowanie syrolimusu w dermatologii
- **Ji 2021** - prospektywne wielośrodkowe badanie jednoramienne II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania syrolimusu u pacjentów pediatrycznych ze złożonymi anomaliami naczyniowymi;
- **Sandbank 2019** – badanie retrospektywne dot. oceny doustnego i miejscowego zastosowania syrolimusu w leczeniu anomali naczyniowych wraz z przeglądem piśmiennictwa (w ramach przeglądu nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa zastosowania syrolimusu w leczeniu pacjentów z KTS);



- **Tole 2019** – badanie retrospektywne dot. skuteczności i bezpieczeństwa rapamycyny (syrolimusu) w leczeniu dzieci z guzami naczyniowymi i wadami rozwojowymi związanymi z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi;
- 4 badania opisowe, w których przedstawiono wyniki leczenia syrolimusem pacjentów z KTS, które nie zostały włączone do ww. przeglądów systematycznych: opis serii przypadków (**Harbers 2021**) oraz trzy opisy przypadków (**Kuo 2022, Fortich 2021 i Yuan 2021**).

Dodatkowo warto zaznaczyć, że podczas selekcji abstraktów odnaleziono informacje o badaniu „PERFORMUS” (wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym fazy obserwacyjnej obejmującym 59 dzieci) opisanym w pracy Maruani 2021<sup>1</sup> w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo syrolimusu u dzieci z malformacjami naczyniowymi wolnego przepływu (ang. slow-flow vascular malformations). Analitykom nie udało się dotrzeć do pełnego tekstu publikacji. Nie wiadomo, czy i ilu pacjentów z KTS włączono do badania oraz czy podano oddzielnie wyniki dla pacjentów z KTS.

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Tole 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak wkładu sponsorów w badanie            Autorzy badania zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.</p>	<p>Retrospektywne badanie opisowe rzeczywistej praktyki klinicznej w pojedynczym ośrodku pediatrycznym opieki III stopnia obejmujący dzieci z anomaliami naczyniowymi (guzy i malformacje) w Toronto.</p> <p>Dane dotyczące leczenia syrolimusem dzieci w okresie od lutego 2012 r. do grudnia 2018 r.</p> <p>Interwencja: podawanie syrolimusu rozpoczęto w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> 2x na dobę lub 2,5 mg/m<sup>2</sup> 1x na dobę u dzieci w wieku powyżej 5 lat, a następnie dostosowywano dawkę tak, aby osiągnąć minimalny poziom między 5 a 15 ng/ml.</p> <p>Czas trwania leczenia: pacjenci byli leczeni przez co najmniej 4 miesiące przed oceną odpowiedzi klinicznej. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź, byli leczeni terapeutyczną dawką syrolimusu przez co najmniej 12 miesięcy przed zmniejszeniem dawki.</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 22 miesiące (zakres: od 4 do 80 miesięcy).</p>	<p>Kryteria włączenia do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek poniżej 18 roku życia;</li> <li>2) zdiagnozowana anomalia naczyniowa na podstawie wyników klinicznych i obrazowych;</li> <li>3) pacjenci leczeni w ośrodku pediatrycznym opieki III stopnia w Toronto.</li> </ol> <p>Liczba pacjentów</p> <p>Spośród 38 pacjentów (którym syrolimus podawano przez minimum 4 miesiące) włączonych do analizy 31 miało malformacje naczyniowe. Wśród 31 pacjentów z malformacjami naczyniowymi 2 pacjentów było z zespołem Klippel-Trénaunaya.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie definiowana jako poprawę objawów zgłaszanych przez pacjentów (np. ból), radiologiczne zmniejszenie wielkości zmian i/lub poprawę parametrów laboratoryjnych (np. d-dimer, płytki krwi, hemoglobina [w przypadkach, w których pacjenci krwawili w wyniku malformacji naczyń] lub albuminy [w przypadkach, gdy pacjenci wykazywali enteropatię z utratą białka]).</p>
<p><b>Ji 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak danych.            Autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Prospektywne, wieloośrodkowe badanie jednoramienne II fazy.</p> <p>Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania syrolimusu u pacjentów pediatrycznych ze złożonymi anomaliami naczyniowymi.</p> <p>Badanie zostało przeprowadzone we współpracy pięciu ośrodków referencyjnych, z których zebrane dane przesłano do ośrodka głównego West China Hospital of Sichuan University w celu przeprowadzenia analizy. W każdym z uczestniczących ośrodków komisja etyczna ds. badań medycznych zatwierdziła protokół badania.</p> <p>Interwencja: syrolimus podawany doustnie początkowo w dawce 0,8 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie. Dawka syrolimusu dostosowana farmakokinetycznie do osiągnięcia</p>	<p>Kryteria włączenia do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek od 0 do 14 lat;</li> <li>2) zdiagnozowane klinicznie anomalia naczyniowe i/lub obecność klinicznie powikłanych zmian zdefiniowanych jako zagrażające życiu lub potencjalnie zagrażające życiu uszkodzenia oraz uszkodzenia, które wpływają na zdrowie i znacznie zmniejszyłyby jakość życia z subiektywnego punktu widzenia z powodu bólu lub innych objawów (np. upośledzenie funkcji, owrzodzenie i/lub krwawienie, osłabienie) lub zmiany które mogą spowodować poważne komplikacje.</li> </ol> <p>Kryteria wyłączenia z leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ekspozycja na chemioterapię;</li> <li>2) embolizacja;</li> </ol>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: obiektywna odpowiedź dotycząca zmiany po 12-miesięcznym leczeniu syrolimusem w populacji zgodnej z zamiarem leczenia. Do oceny wykorzystano pomiary wolumetryczne po 12-miesięcznym leczeniu porównane z wyjściową objętością anomalii naczyniowych. Wyniki klasyfikowano jako pełną odpowiedź (CR), dobrą odpowiedź (GR), częściową odpowiedź (PR), chorobę stabilną (SD) i chorobę postępującą (PD). Odpowiedzi całkowite (TR) obejmowały CR, GR i PR.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: określenie stopnia ciężkości choroby, ocena</p>

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34524406/> [dostęp: 28.04.2022 r.]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>minimalnego stężenia we krwi wynosiła od 10 do 15 ng/ml.</p> <p>Pacjenci wracali do ośrodka na zaplanowane wizyty weryfikacji stężenia syrolimusu co tydzień przez 2 tygodnie, co drugi tydzień przez 2 tygodnie, co miesiąc przez 2 miesiące, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Czas trwania leczenia: okres 12 miesięcy lub dłużej w przypadku wykazania korzyści z leczenia syrolimusem i brak obaw dotyczących bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Zastosowanie grupy kontrolnej z placebo zostało wykluczone z przyczyn etycznych.</p> <p>Rozpoznanie anomalii naczyniowych ustalono na podstawie cech klinicznych, obrazu rezonansu magnetycznego (MRI) i/lub danych histopatologicznych. Diagnoza malformacji tętniczo-żylnych zweryfikowana została za pomocą USG Doppler'a w kolorze i MRI angiografii.</p> <p>Wszystkie uwzględnione anomalie naczyniowe zostały finalnie sklasyfikowane zgodnie z klasyfikacją International Society for the Study of Vascular Anomalies 2018.</p> <p>Rodzice lub opiekunowie pacjentów wyrazili pisemną oraz świadomą zgodę przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>3) skleroterapia lub jakikolwiek inny środek terapeutyczny w ciągu 4 tygodni przed rejestracją;</p> <p>4) poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania;</p> <p>5) uczulenie na syrolimus lub inny analog rapamycyny;</p> <p>6) niezdolność do udziału w badaniu lub przestrzegania planu leczenia i oceny w ramach badania.</p> <p>Liczba pacjentów 126 os. (KTS zdiagnozowano u 7 pacjentów).</p>	<p>jakości życia. Nasilenie choroby oceniano w skali od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczały bardziej nasilone objawy. Pomiary QALY obejmowały Pediatric Quality of Life Inventory - wersja 4.0, Generic Core (zakres wiekowy 3-14 lat) i skale niemowlęce (zakres wiekowy 0-24 miesiące). Kwestionariusze wypełniali rodzice lub opiekunowie na początku badania i po upływie 12 miesięcy. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono jako poprawę (I), stabilizację (S) oraz pogorszenie (W) choroby lub jakości życia.</p>
<p><b>Sandbank 2019</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych. Autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Badanie retrospektywne z przeglądem piśmiennictwa;</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do badania retrospektywnego byli leczeni syrolimusem w okresie od marca 2013 r. do grudnia 2017 r. w trzech różnych ośrodkach medycznych w Izraelu.</p> <p>Interwencja badania retrospektywnego: syrolimus podawany doustnie w grupie 17 pacjentów oraz syrolimus podawany miejscowo w grupie 2 pacjentów. Początkowa dawka syrolimusu podawanego doustnie wynosiła 0,6 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie. Dawka docelowego stężenia syrolimusu podawanego doustnie wynosiła 5-12 ng/ml.</p> <p>Serie przypadków badania retrospektywnego wraz z dokumentacją medyczną zatwierdzane były przez komisje bioetyczne.</p>	<p>Populacja badania obejmowała 19 pacjentów z anomalią naczyniowymi, z czego u 5 z nich zdiagnozowano zespół Klippel-Trénaunay (KTS). Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 6,2 roku (zakres 0,5-322 miesiące), w badanej grupie przeważali pacjenci płci męskiej (2,17:1). Wśród 19 pacjentów zakwalifikowanych do badania 13 przyjmowało wcześniej syrolimus.</p> <p>Kryteria włączenia do leczenia syrolimusem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zdiagnozowane anomalia naczyniowe (bez określonego typu);</li> <li>2) przebyty co najmniej 1 zabieg chirurgiczny lub interwencyjny;</li> <li>3) występujące wyniszczające lub zagrażające życiu powikłania, niezależnie od wykazania częściowej odpowiedzi na poprzedzające leczenie i terapie medyczne.</li> </ol>	<p>Punktem końcowym badania była odpowiedź kliniczna, która obejmowała zmniejszenie poziomu odczuwanego bólu, zmniejszenie wielkości zmian anomali naczyniowych, zmniejszenie wydzielin, zmniejszenie liczby przypadków zapalenia tkanki łącznej i zakrzepicy. Wynik sklasyfikowano jako prawie pełną odpowiedź (NCR), częściową odpowiedź (PR), brak odpowiedzi (NR), choroba stabilna (SD) oraz choroba postępująca (PD).</p>

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów																				
<p><b>Badawy 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak.</p>	<p><u>Cel:</u> Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów mTOR (ang. mammalian target of rapamycin), do których należy syrolimus, w leczeniu stanów izolowanego przerostu kończyn.</p> <p><u>Metodyka:</u> Przeszukano bazę: PubMed, Scopus, Ovid MEDLINE, Web ofScience, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews, referencje czasopism i tzw. szarą literaturę przy użyciu wstępnie przetestowanych terminów.</p>	<p>Do przeglądu włączono dane na temat 39 pacjentów w różnym wieku z izolowanym przerostem kończyny, pochodzące z 11 artykułów: jedno badanie II fazy, jedno prospektywne badanie kohortowe, trzy serie przypadków i sześć opisów przypadków. Źródłem przerostu kończyn u pacjentów był rozrost tkanek bez elementów naczyniowych (n=5), złożony przerost tkanek/anomalie naczyniowe (n=12), wzrost tkanek przypisywany wyłącznie anomaliami naczyniowym (n=9), dodatkowo 13 przypadków zgłoszono jako spektrum przerostu związanego z PIK3CA (PROS) bez dokładnej diagnozy. Żadne z badań nie wskazywało na genetyczną etiologię anomalii naczyniowych.</p> <p>Zgodnie ze szczegółowym opisem diagnostyki i klasyfikacji przerostu kończyn w poszczególnych badaniach, zespół Klippela-Trénaunaya został zdiagnozowany wśród pacjentów ze złożonymi anomaliami naczyniowymi w 3 badaniach (Bessis 2016, Sandbank 2019, Youssef 2019), gdzie przerost dotyczył kończyn dolnych. W powyższych badaniach syrolimus był stosowany głównie jako alternatywny sposób leczenia, zwłaszcza po słabej odpowiedzi, niepowodzeniu, pogorszeniu i/lub nawrocie objawów po zastosowaniu poprzednich opcji leczenia, w tym skleroterapii, embolizacji, leczeniu chirurgicznym, sterydach, interferonie <math>\alpha</math> czy winkrystynie. W badaniach Bessis 2016 i Youssef 2019, syrolimus podawano doustnie w dawce początkowej 0,8 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w 12-godzinnych odstępach, natomiast w badaniu Sandbank 2019 zastosowano niższą dawkę wynoszącą 0,6 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie. U jednego pacjenta syrolimus podawano miejscowo pod postacią 0,2% żelu dwa razy dziennie przez 11 miesięcy w leczeniu pacjenta z KTS po nieudanej embolizacji metodą skleroterapii. Pacjent leczony miejscowo syrolimusem zareagował dobrze (poprawa wyglądu i zmniejszenie rozmiarów) bez skutków ubocznych po 11 miesiącach obserwacji. Okres leczenia w badaniach wynosił od 26 tyg. do 26 mies.</p> <p><u>Skuteczność:</u> Metody badania skuteczności leczenia syrolimusem wśród pacjentów z KTS były zmienne, obejmowały głównie pomiary obrazowe (rezonans magnetyczny, MRI), pomiary jakości życia oraz parametry związane z wielkością zmiany oraz wyniki badań laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny, płytek krwi, fibrynogenu, d-dimerów). Punkty końcowe, czas i stopień odpowiedzi w każdym z badań wyszczególniono poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Reference</th> <th>Outcome parameters</th> <th>When assessed</th> <th>Outcome</th> <th>Therapy duration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bessis et al. 2016</td> <td>Clinical e.g. cutaneous bleeding Lab results: anaemia, D dimer MRI</td> <td>Clinical: as required 1 month: anaemia 5 months: D dimer 6 months: MRI</td> <td>48 hours: cessation of bleeding 1 month: anaemia correction 5 months: D dimer normalization 6 months: marked reduction in cutaneous lymphatic infiltration</td> <td>Unknown</td> </tr> <tr> <td>Sandbank et al. 2019</td> <td>Clinical: size, weeping, bleeding, thrombosis, cellulitis Lab results: FBC, LFT, KFT, lipid profile Radiology</td> <td>Over 4 years</td> <td>1.5 months: initial response Partial response in 4 cases (improvement in symptoms and a reduction in the lesion, but persistence of anomaly). No response in 1 patient</td> <td>Continuous</td> </tr> <tr> <td>Youssef et al. 2019</td> <td>Clinical QOL questionnaire</td> <td>Clinical: as required 0, 12 months: QOL</td> <td>During the course: improvement of symptoms 0, 12 months: better QOL</td> <td>Mean 14.6 months</td> </tr> </tbody> </table>	Reference	Outcome parameters	When assessed	Outcome	Therapy duration	Bessis et al. 2016	Clinical e.g. cutaneous bleeding Lab results: anaemia, D dimer MRI	Clinical: as required 1 month: anaemia 5 months: D dimer 6 months: MRI	48 hours: cessation of bleeding 1 month: anaemia correction 5 months: D dimer normalization 6 months: marked reduction in cutaneous lymphatic infiltration	Unknown	Sandbank et al. 2019	Clinical: size, weeping, bleeding, thrombosis, cellulitis Lab results: FBC, LFT, KFT, lipid profile Radiology	Over 4 years	1.5 months: initial response Partial response in 4 cases (improvement in symptoms and a reduction in the lesion, but persistence of anomaly). No response in 1 patient	Continuous	Youssef et al. 2019	Clinical QOL questionnaire	Clinical: as required 0, 12 months: QOL	During the course: improvement of symptoms 0, 12 months: better QOL	Mean 14.6 months	<p>Autorzy przeglądu sugerują zastosowanie inhibitorów mTOR (syrolimus) jako leczenie pierwszej linii, terapię adjuwantową lub nawet jako jedyną linię leczenia zmian związanych z przerostem kończyn. W publikacji zwrócono uwagę na umiarkowany stopień odpowiedzi na syrolimus z tolerowanymi skutkami ubocznymi, które należy stale monitorować w perspektywie długoterminowej.</p>
Reference	Outcome parameters	When assessed	Outcome	Therapy duration																			
Bessis et al. 2016	Clinical e.g. cutaneous bleeding Lab results: anaemia, D dimer MRI	Clinical: as required 1 month: anaemia 5 months: D dimer 6 months: MRI	48 hours: cessation of bleeding 1 month: anaemia correction 5 months: D dimer normalization 6 months: marked reduction in cutaneous lymphatic infiltration	Unknown																			
Sandbank et al. 2019	Clinical: size, weeping, bleeding, thrombosis, cellulitis Lab results: FBC, LFT, KFT, lipid profile Radiology	Over 4 years	1.5 months: initial response Partial response in 4 cases (improvement in symptoms and a reduction in the lesion, but persistence of anomaly). No response in 1 patient	Continuous																			
Youssef et al. 2019	Clinical QOL questionnaire	Clinical: as required 0, 12 months: QOL	During the course: improvement of symptoms 0, 12 months: better QOL	Mean 14.6 months																			

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
		<p>W badaniu Bessis 2016 wszystkie parametry uległy poprawie w przeciągu 48 godzin od podania syrolimusu – w przypadku ustania krwawienia, do 6 miesięcy od podania leku – w przypadku wyraźnego zmniejszenia nacisku limfocytarnego skóry potwierdzonego badaniem MRI (badanie opisane w raporcie Agencji z 2019 r.).</p> <p>W badaniu Sandbank 2019 odpowiedź na leczenie oceniano przez okres 4 lat, częściową odpowiedź uzyskano u 4 pacjentów, która objawiała się poprawą objawów i redukcją zmian przy utrzymywaniu się anomalii naczyniowej. U jednego pacjenta nie uzyskano odpowiedzi (praca szczegółowo opisana w niniejszym opracowaniu).</p> <p>W badaniu Youssef 2019 zaobserwowano poprawę objawów oraz jakości życia mierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia syrolimusem i po 12 miesiącach obserwacji, gdzie średni czas trwania terapii wyniósł 14,6 miesiąca.</p> <p>W żadnej z publikacji nie odnotowano całkowitej odpowiedzi (ustąpienie objawów i zmian) ani postępu choroby (pogorszenie objawów).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>W badaniu Bessis 2016 nie zaobserwowano klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią syrolimusem, natomiast w dwóch pozostałych badaniach wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z podwyższonym poziomem cholesterolu oraz enzymów wątrobowych, które były dobrze tolerowane. Odnotowano również zdarzenia niepożądane stopnia 1. i 3. związane odpowiednio z nudnościami i bólem brzucha oraz hipertriglicydemią.</p>	
<p><b>Bernhard 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swiss National Research Foundation CRSII5_193694 2021-2024.</p> <p>Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena bezpieczeństwa i skuteczności obecnie stosowane metod leczenia pacjentów ze spektrum przerostu związanego z PIK3CA (ang. PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS).</p> <p><u>Metodyka:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie: Embase, MEDLINE (Ovid), Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov i Google Scholar w celu wyszukania badań dotyczących leczenia PROS. Włączono randomizowane badania kliniczne, badania kohortowe i serie przypadków z udziałem 10 lub więcej pacjentów. Tytuły, streszczenia i pełny tekst były oceniane</p>	<p>Włączono 16 badań dotyczących leczenia pacjentów z PROS, 13 (81,3%) klinicznych badań retrospektywnych i 3 (13,7%) prospektywne badania kohortowe. Ryzyko błędu systematycznego było niskie w 2 badaniach, średnie w 12 i wysokie w 2 badaniach. Spośród 16 badań, 13 dotyczyło leczenia chirurgicznego, a 3 dotyczyło leczenia farmakologicznego z użyciem inhibitorów (mTOR).</p> <p>W włączonych publikacjach Parker 2019 oraz Sandbank 2019 (praca szczegółowo opisana w niniejszym opracowaniu) przedstawiono informacje o stosowaniu syrolimusu stosowanego doustnie lub miejscowo.</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>W badaniu Parker 2019 odnotowano istotne zmniejszenie docelowych zmian przerostowych (-7,2% ±16,0%; P = 0,04) po 26 tygodniach systemowego leczenia syrolimusem z docelowym poziomem leku wynoszącym od 2 do 6 ng/ml. Jednak u 39 włączonych pacjentów (w wieku 3-48 lat) nie odnotowano znaczącej poprawy jakości życia. W pracy Sandbank 2019 opisano siedmiu pacjentów z PROS w badanej populacji (36,8%). Spośród siedmiu pacjentów sześciu było leczonych doustnie syrolimusem (dwóch pacjentów z zespołem CLOVES i czterech pacjentów z KTS) i jeden pacjent z KTS, który był wyłącznie leczony miejscowo syrolimusem. Autorzy stwierdzili prawie całkowite ustąpienie torbielowatych malformacji hemolimfatycznych ściany klatki piersiowej i przerostu kończyn u jednego pacjenta z zespołem CLOVES (14,3%) po 22 miesiącach leczenia syrolimusem. Jeden pacjent (14,3%) nie odpowiedział na leczenie, a pięciu pacjentów (71,4%) doświadczyło częściowego ustąpienia objawów wyjściowych, w tym pacjent z KTS po miejscowym leczeniu syrolimusem.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 z 7 (57%) pacjentów (Sandbank 2019) i 28 z 39 (72%) pacjentów (Parker 2019). Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) wyniosła 21,9% (Parker 2019) i obejmowały one infekcje bakteryjne i/lub wirusowe, zaburzenia morfologii krwi, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i zatorowość płucną (u jednego pacjenta). W podgrupie badanej zgłoszonej przez Sandbank 2019 wystąpiły tylko łagodne skutki uboczne. Zgłaszane działania niepożądane obejmowały infekcję, hipercholesterolemię, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych,</p>	<p>Leczenie chirurgiczne jest miejscowo ograniczoną opcją leczenia dla określonych rodzajów PROS. Obiecującą opcją leczenia PROS jest farmakologiczne hamowanie szlaku PIK3CA. Jednak poziom dowodów dotyczący leczenia pacjentów z PROS jest ograniczony.</p>

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
	niezależnie przez dwóch recenzentów. Ryzyko błędu systematycznego oceniano za pomocą skali Newcastle-Ottawa. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 13 lutego 2021 r.	owrządzenia jamy ustnej, trombocytopenię, neutropenię, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół nadwrażliwości, przedłużającą się gorączkę i ból brzucha.	
<p><b>Geurickx 2021</b>  <u>Źródło finansowania:</u>          Nie dotyczy.</p>	<p><u>Cel:</u>          Podsumowanie wpływu podawania syrolimusu w leczenie wrodzonych malformacji naczyniowych.</p> <p><u>Metodyka:</u>          Przeszukane źródła: PubMed, Embase, Web of Science, SCOPUS.          Okres objęty wyszukiwaniem: 2010-01.05.2019 r.          Synteza danych: jakościowa.          Populacja: pacjenci z malformacjami naczyniowymi (m.in. KTS).          Interwencja: syrolimus.          Komparator: nie wskazano.          Punkty końcowe: wpływ na rozmiar zmian i/lub wpływ na objawy choroby.          W publikacji wskazano, że wpływ na wielkość oceniono jako odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, chorobę stabilną lub chorobę postępującą zgodnie z następującymi kryteriami: (1) dla pacjentów zgłoszonych w badaniu klinicznym, zastosowano kryteria klasyfikacyjne badania; (2) w przypadku pacjentów zgłaszanych w opisach przypadków lub serii przypadków, zniknięcie zmiany sklasyfikowano jako odpowiedź całkowitą,</p>	<p>Łącznie zidentyfikowano 68 badań (324 przypadki): 52 opisy przypadków/serii przypadków opisujące 94 pacjentów, 8 badań retrospektywnych opisujących 102 przypadki, 5 badań prospektywnych opisujących 85 przypadków oraz 3 randomizowane badania kliniczne opisujące 43 przypadki.</p> <p>W tym, zidentyfikowano 5 badań opisujących 8 pacjentów z KTS (w tym 4 badania opisane w poprzednim opracowaniu Agencji z 2019 roku: Boscolo 2015, Vlahovic 2015, Bessis 2016 i Hammer 2018).</p> <p><u>Skuteczność (pacjenci z KTS):</u>          U 5 spośród 8 zidentyfikowanych pacjentów z KTS oceniano efekt podawania syrolimusu na rozmiar zmian. Zmniejszenie zmian (odpowiedź częściowa) i stabilizacja (choroba stabilna) zostały opisane odpowiednio u 3 pacjentów (60%) i u 2 pacjentów (40%).          U 7 spośród 8 zidentyfikowanych pacjentów z KTS (88%) odnotowano poprawę objawów takich jak: ból, krwawienia oraz ograniczenia funkcjonalne, u jednego pacjenta nie odnotowano wpływu zastosowanego leczenia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo (wyniki podane łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do przeglądu systematycznego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej jeden skutek uboczny został odnotowany u 171 pacjentów (53%), u 60 pacjentów (19%) nie dokumentowano skutków ubocznych leczenia, a u 93 pacjentów (29%) nie odnotowano żadnego skutku ubocznego;</li> <li>• najczęściej występujące skutki uboczne to: zapalenie błon śluzowych (n=54) i supresja szpiku kostnego (n=37);</li> <li>• dla większości skutków ubocznych (60%) nie raportowano danych o ich stopniu ciężkości. Tam gdzie to raportowano odnotowano:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ skutki uboczne 4 stopnia ciężkości: supresja szpiku kostnego (n=1), nawrót raka podstawnomórkowego (n=1) i bliżej nieokreślone problemy żołądkowo-jelitowe (n=1);</li> <li>○ skutki uboczne 3 stopnia ciężkości: supresja szpiku kostnego (n=21), zapalenie błon śluzowych (n=5), zaburzenia funkcji wątroby i inne zaburzenia biochemiczne (n=5), bakteryjne zapalenie płuc (n=3), problemy żołądkowo-jelitowe (n=2), zakażenie tkanek miękkich (n=2) i obrzęk limfatyczny (n=2);</li> </ul> </li> <li>• 10 pacjentów zaprzestało leczenia syrolimusem ze względu na skutki uboczne: zapalenie błon śluzowych 3 stopnia ciężkości (n=5), nudności 2 stopnia ciężkości (n=2), obrzęk limfatyczny 3 stopnia ciężkości (n=1), ciężkie zakażenie tkanki miękkiej (n=1) i owrzodzenie rany po zabiegu skleroterapii (n=1),</li> <li>• nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem syrolimusu w surowicy krwi lub długością trwania terapii, a rozwinięciem się komplikacji,</li> <li>• w przypadku miejscowej aplikacji syrolimusu raportowano jedynie łagodne skutki uboczne lub skutki uboczne o nieznanym stopniu ciężkości. Najczęściej pacjenci doświadczali miejscowego podrażnienia, świądu lub dyskomfortu. Skutki ogólnoustrojowe były rzadkie.</li> </ul> <p>Wśród osób z KTS nie odnotowano zgonu podczas obserwacji.</p>	<p>Syrolimus może być skutecznym i bezpiecznym środkiem stosowanym w leczeniu niektórych malformacji naczyniowych, zwłaszcza limfatycznych i prawdopodobnie żylnych, ale zanik zmian jest czymś wyjątkowym. Decyzja o rozpoczęciu stosowania syrolimusu powinna opierać się na charakterystyce zmiany, obciążeniu chorobą oraz indywidualnych czynnikach ryzyka i nie powinna być jeszcze zalecana jako terapia pierwszego rzutu w przypadku bezobjawowych lub małych malformacji, które odpowiadają na terapie standardowe. Potrzebne są dalsze dowody z badań klinicznych. Ponadto, istnieje potrzeba bardziej ukierunkowanych badań, w tym badań randomizowanych, aby rozwiązać zagadnienia m.in. takie jak najlepsze dawkowanie i docelowy poziom syrolimusu w surowicy krwi,</p>

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
	<p>jakikolwiek pozytywny wpływ na wielkość zmiany bez jej zniknięcia określano jako odpowiedź częściową, brak zmiany wielkości jako chorobę stabilną, a zwiększenie wielkości jako chorobę postępującą.</p> <p>Metodyka: opisy przypadków, opisy serii przypadków, badania kliniczne.</p> <p>Inne: badania zakończone; publikacje w języku angielskim, holenderskim lub francuskim; wykluczano pacjentów ze stwardnieniem guzowatym oraz z niesklasyfikowanymi anomaliami.</p>		<p>(uboczne) skutki długotrwałego stosowania, najlepszy czas na rozpoczęcie i przerwanie leczenia, trwałość odpowiedzi. Wymagana jest również długoterminowa obserwacja, aby ocenić, czy wprowadzenie syrolimusu w leczeniu malformacji naczyńowych zmniejsza potrzebę leczenia interwencyjnego lub zwiększa jego skuteczność.</p>
<p><b>Swarbrick 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak. Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> Przegląd dowodów na aktualne zastosowanie i syrolimusu w dermatologii.</p> <p><u>Metodyka:</u> Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie: MEDLINE i Embase literatury opublikowanej do 31 sierpnia 2019 r. dotyczącej syrolimusu podawanego doustnie i miejscowo w odniesieniu do schorzeń dermatologicznych lub innych schorzeń mających związek z dermatologią. Ocena pełnych tekstów została dokonana niezależnie przez dwóch recenzentów.</p> <p>Badane choroby podzielono na genodermatozy (9 stanów), infekcję (1 stan), stany zapalne/autoimmunologiczne (10 stanów), nowotwory (3 stany) i choroby naczyniowe (17 stanów).</p>	<p><u>Wyniki ogółem:</u> Chociaż istnieją dowody z poziomu 1* (ang. level 1) na skuteczność syrolimusu w leczeniu stwardnienia guzowatego (TSC) i profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), w przypadku wielu innych stanów dowody ograniczają się do dowodów poziomu 4.</p> <p>W większości przypadków działania niepożądane były minimalne lub tolerowane, w tym zapalenie błon śluzowych, cytopenie, zaburzenia lipidowe i nudności/wymioty, a tylko w kilku przypadkach trzeba było zrezygnować z leczenia z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Zespół Klippel-Trénaunay (poziom dowodów: 4):</u> Zidentyfikowano 4 prace, w których badano zastosowanie syrolimusu, łącznie z 10 pacjentami. Na podstawie badania Sandbank 2019 wskazano, że pacjenci odnieśli korzyść z leczenia syrolimusem. Dawkowanie syrolimusu było zgodne z podobnymi wytycznymi dotyczącymi dawkowania i lek ogólnie był dobrze tolerowany. Profil działań niepożądanych był podobny do raportowanego w poprzednio publikowanych badaniach i nie było potrzeby zaprzestania przyjmowania leku przez pacjentów. Wszystkie przypadki, w których stosowano terapię doustną, wykazały poprawę lub zmniejszenie powiązanych objawów, takich jak niedokrwistość lub zdarzenia zakrzepowe. Zgłoszono jeden przypadek stosowania terapii miejscowej (0,2% syrolimus w postaci żelu) ze zmniejszonym sączeniem z malformacji, poprawą wyglądu i wielkości oraz zmniejszoną liczbą epizodów zapalenia tkanki łącznej. Te opisy przypadków pokazują obiecujące wczesne dane dotyczące zastosowania syrolimusu w KTS, jednak potrzebne są dalsze badania w celu oceny jego skuteczności.</p> <p>*Na podstawie Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence.</p>	<p>Pomimo ograniczeń m.in. związanych z błędami systematycznymi dowodów naukowych, nadal rośnie zastosowanie syrolimusu w schorzeniach dermatologicznych. Syrolimus zapewnia nowe możliwości terapeutyczne pacjentom, u których poprzednie terapie zawiody lub są ograniczone ze względu na toksyczność. Jego stosowanie jako środka miejscowego ma coraz więcej dowodów w wielu schorzeniach przy znacznie bezpieczniejszym profilu bezpieczeństwa. Jednak dalsze badania są wymagane.</p>

## Ji 2021

### Skuteczność

Do badania włączonych zostało 126 pacjentów pediatrycznych, w tym 64 (50,8%) płci męskiej i 62 (49,2%) płci żeńskiej w wieku od 0,1 do 14,0 lat. Mediana wieku wynosiła 4,8 LAT. KTS zdiagnozowano u 7 pacjentów (5,6%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie pacjentów z KTS: 0 (0%) pacjentów z GR, 5 (71,4%) pacjentów z PR, 1 (14,3) pacjenta z SD oraz 1 (14,3%) pacjenta z PD; w porównaniu do całej badanej populacji, w której: 20 (15,9%) pacjentów uzyskało GR, 78 (61,9%) pacjentów PR, 19 (15,1%) pacjentów SD, a 9 (7,1%) pacjentów PD.

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny stopnia ciężkości choroby oraz oceny jakości życia pacjentów. Wyniki dotyczące stopnia ciężkości choroby w grupie pacjentów z KTS: 4 (57,1%) pacjentów z „I” - poprawą, 2 (28,6%) pacjentów z „S” - stabilizacją i 1 (14,3%) pacjent z „W” - pogorszeniem; w porównaniu do całej badanej populacji, gdzie: 105 (83,4%) pacjentów uzyskało „I”, 12 (9,5%) pacjentów „S” i 9 (7,1%) pacjentów „W”. Z kolei wyniki dotyczące oceny jakości życia w grupie pacjentów z KTS to: 6 (85,7%) pacjentów z „I”, 0 (0%) pacjentów z „S” i 1 (14,3%) pacjent z „W”; porównaniu do całej badanej populacji, gdzie: 100 (79,4%) pacjentów uzyskało „I”, 7 (5,6%) pacjentów „S”, a 18 (14,3%) pacjentów „W”.

Ponadto dokonano pomiarów objętościowych zmian w 6 i 24 miesiącu po leczeniu syrolimusem. Wyniki uzyskane po 6 miesiącu leczenia dla pacjentów z KTS to: 5 pacjentów z PR, 2 pacjentów z SD oraz 0 wyników dla GR i PD; wyniki uzyskane po 24 miesiącach leczenia dla pacjentów z KTS to: 4 pacjentów z PR, 3 pacjentów z SD i 0 wyników dla GR i PD. Natomiast w całej badanej populacji wyniki uzyskane po 6 miesiącach leczenia to: 5 pacjentów z GR, 86 pacjentów z PR, 30 pacjentów z SD i 5 pacjentów z PD; a wyniki uzyskane po 24 miesiącach leczenia to: 28 pacjentów z GR, 71 pacjentów z PR, 14 pacjentów z SD oraz 13 pacjentów z PD.

### Bezpieczeństwo

W badaniu przedstawiono informację o zdarzeniach niepożądanych i nieprawidłowościach laboratoryjnych ocenianych jako prawdopodobnie związane z przyjmowaniem badanej interwencji. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Events (wersja 4.0) według stopni ciężkości. Zarejestrowano 290 zdarzeń wszystkich stopni oraz 23 zdarzenia trzeciego stopnia i 4 zdarzenia czwartego stopnia. Do najczęstszych zdarzeń należało zapalenie błony śluzowej, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz nudności lub wymioty. Nie przedstawiono danych dot. bezpieczeństwa leczenia dla populacji pacjentów z KTS.

### Wnioski autorów

Wyniki badania wskazują, że syrolimus może zmniejszyć wielkość występującej zmiany u większości pacjentów z niektórymi typami powikłań anomalii naczyniowych oraz jest bezpieczną terapią w przypadku leczenia powikłań anomalii naczyniowych. Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszych badań skuteczności i bezpieczeństwa syrolimusu, w szczególności z zastosowaniem grupy porównawczej z placebo.

## Sandbank 2019

### Skuteczność

W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym spośród 4 pacjentów ze zdiagnozowanym KTS leczonych syrolimusem w postaci doustnej 3 uzyskało PR i 1 NR z powodu braku odpowiedzi na przerost i wielkość zmiany malformacji naczyniowej. W całej badanej populacji (N=19) wyłącznie 1 pacjent uzyskał NCR, 14 pacjentów PR, u 2 pacjentów nie odnotowano odpowiedzi (NR) oraz 2 pacjentów odnotowana zmianę z SD do PD. Do wyników w grupie pacjentów z KTS zaliczono kolejno: ustąpienie krwawienia z malformacji naczyniowych, poprawę przebarwień skóry, częściową odpowiedź na wielkość zmiany, poprawę zrastania, zmniejszenie rozmiaru chłonnokotoku, zmniejszenie liczby epizodów cellulitu, ustąpienie zdarzeń zakrzepowych. Pacjenci z KTS przyjmowali syrolimus od 6-9 miesięcy. Dwóch pacjentów z KTS dodatkowo przeszło zabieg embolizacji i/lub skleroterapię.

### Bezpieczeństwo

W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym u 2 na 4 pacjentów z KTS wystąpiły działania niepożądane takie jak: ból brzucha i nudności (I stopnia) oraz hipertriglicydemia (III stopnia). Ponadto podano informację, że działania niepożądane obserwowane w badaniu były zgodne z oczekiwanymi i żaden z włączonych do badania pacjentów nie przechodził neutropenii.

### Wnioski autorów

Autorzy uważają syrolimus za skuteczny lek do stosowania u dzieci i młodzieży ze zdiagnozowanymi anomaliami naczyniowymi. Leczenie syrolimusem było dobrze tolerowane z akceptowalnymi działaniami niepożądanymi. Autorzy wskazują na konieczność dalszych badań dotyczących wczesnego stosowania syrolimusu w przypadku zmian o niskim przepływie, zespołów przerostowych z komponentami o niskim przepływie oraz anomaliami naczyniowymi z nadekspresją szlaku mTOR.

### **Tole 2019**

#### Skuteczność

Dostępne szczegółowe wyniki z badania dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią kliniczną, mediany czasu odpowiedzi i liczby pacjentów pozostających na leczeniu syrolimusem zostały przedstawione z podziałem na pacjentów z naczyniakami lub malformacjami naczyniowymi należącymi do dużej i zróżnicowanej grupy anomalii naczyniowych.

Z uwagi na specyfikę analizowanego problemu decyzyjnego, dostępne wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie syrolimusem przedstawione w sposób opisowy ograniczono do subpopulacji osób z KTS (n=2). U powyższych pacjentów zdiagnozowano złożone malformacje naczyniowe o podłożu naczyniowo-limfatyczno-żylnym (CLVM, ang. Capillary-Lymphatic-Venous Malformation) z towarzyszącym przerostem kończyn. U pierwszego pacjenta zmiany były zlokalizowane w kończynie górnej, wątrobie i wewnątrzrdzeniowo, u drugiego pacjenta zmiany obejmowały kończynę dolną oraz miednicę. Wiek pierwszego i drugiego pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia syrolimusem wynosił odpowiednio 8 lat i 9 miesięcy oraz 11 lat i 10 miesięcy. Obaj pacjenci otrzymywali inne terapie przed zastosowaniem syrolimusu, u pierwszego pacjenta były to beta-blokery, natomiast u drugiego przeprowadzono wielokrotne resekcje i embolizację żylną.

U obu pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie syrolimusem, u pierwszego pacjenta była to poprawa parametrów laboratoryjnych (poziom d-dimerów) oraz niewielka redukcja masy malformacji, u drugiego – umiarkowana redukcja masy zmian skórnych, wyraźna poprawa w odczuwaniu bólu oraz normalizacja poziomu d-dimerów.

#### Bezpieczeństwo

W pracy Tole 2019 nie odniesiono się do kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania syrolimusu w subpopulacji osób z KTS.

### Wnioski autorów

Zdaniem autorów ograniczenia badania dotyczą głównie jego retrospektywnego charakteru oraz faktu, że wielu pacjentów otrzymało skleroterapię przed lub w trakcie leczenia syrolimusem, co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności działania samego syrolimusu. Zmniejszenie odczuwania bólu jako jeden z czynników odpowiedzi na leczenie, trudno ocenić w badaniu retrospektywnym, gdyż odzwierciedla jedynie obiektywne zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych. Dane zebrane z retrospektywnego badania sugerują, że syrolimus jest skuteczny w leczeniu dzieci i młodzieży z wybranymi anomaliami naczyniowymi.



Tabela 4. Badania opisowe włączone do opracowania

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
<p><b>Kuo 2022</b> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Noworodek płci męskiej Diagnoza: KTS. Wcześniejsze leczenie: przejście ze zwykłej formuły żywieniowej na Pregestimil, zmniejszenia dziennej dawki pokarmu i dostarczania większości kalorii poprzez żywienie pozajelitowe. Objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerost lewej kończyny górnej, obrzęk i skórne przebarwienia naczyń po urodzeniu;</li> <li>• badanie USG Doppler nie wykazało dużego przepływu krwi w obrębie przebarwień, a rezonans magnetyczny wykazał obrzęk limfatyczny lewej kończyny górnej;</li> <li>• w badaniu USG serca, mózgu oraz jamy brzusznej nie stwierdzono żadnych innych anomalii strukturalnych;</li> <li>• w wieku 7 dni pacjent miał wyraźną niewydolność oddechową, nawet przy tlenoterapii, a badanie RTG klatki piersiowej wykazało prawostronny wysięk opłucnowy. Zdrenowany płyn był mętny i żółtawy i został zidentyfikowany jako chłonka. Pomimo wdrożenia ww. interwencji pacjent nadal miał znaczny wysięk opłucnowy, nawet 120 ml dziennie.</li> </ul>	<p>Syrolimus: 0,8 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie. Czas leczenia i obserwacja: od 20 d.ż. do 7 m.ż.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> W 26 dni życia poziom syrolimusu w surowicy krwi osiągnął poziom terapeutyczny (10-15 ng/ml), a pacjent odpowiedział na leczenie; Podawanie syrolimusu kontynuowano po wypisie pacjenta i od ostatniego badania kontrolnego w oddziale ambulatoryjnym w wieku 7 miesięcy nie doszło do nawrotu chłonnokotoku do jamy płucnej. <u>Bezpieczeństwo:</u> Jedynym skutkiem ubocznym leczenia syrolimusem był podwyższony poziom transferazy gamma-glutamylowej. Nie wystąpiły żadne inne często zgłaszane skutki uboczne leczenia syrolimusem, takie jak zapalenie błon śluzowych, neutropenia, trombocytopenia czy też podwyższony poziom transaminazy. Pacjent nie wymagał dostosowania dawki ani przerwania leczenia ze względu na skutki uboczne zastosowanego leczenia. Autorzy wskazali, że na podstawie przeglądu piśmiennictwa opisywany noworodek jest najmłodszym pacjentem z chłonnokotkiem do jamy opłucnej związanym z KTS i skutecznie leczonym syrolimusem. Wskazano, że nie jest jeszcze znany optymalny czas leczenia syrolimusem.</p>
<p><b>Fortich 2021</b> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Mężczyzna, 35 lat Diagnoza: KTS. Wcześniejsze leczenie: warfaryna, apiksaban, dabigatran, enoksaparyna sodowa, fondaparynuks, filtr żyły głównej dolnej umiejscowiony nadnerkowo. Objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozległa zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych (od powiększonych żył biodrowych do nadwątrobowej żyły głównej dolnej, obustronna zatorowość płucna z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym oraz ostre uszkodzenie nerek wymagające hemodializy.</li> </ul>	<p>Z powodu ciężkich objawowych żylaków powierzchownych i braku głębokiego układu żylnego powodującego niedociśnienie ortostatyczne, pacjent zaczął przyjmować syrolimus na miesiąc przed ostatnim opisanym przyjęciem do szpitala. Dawka początkowa wynosiła 1,5 mg dwa razy dziennie przez 2 tyg., a następnie 2,5 mg dwa razy dziennie. Czas leczenia: 1 miesiąc.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> Terapia syrolimusem pomogła w leczeniu zmian skórnych i poważnego rozszerzenia żył powierzchownych, powodującego niedociśnienie ortostatyczne. Poziomy syrolimusu we krwi pacjenta były niższe lub mieściły się w normalnym zakresie poziomów uznawanych za terapeutyczne w przypadku przeszczepienia. W publikacji wskazano, że podczas ostatniego przyjęcia do szpitala u pacjenta odstawiono syrolimus, a wdrożono leczenie dożylnymi heparynami i pacjent przeszedł rozległą, mechaniczną tromboektomię. Zmieniono lokalizację filtra żyły głównej dolnej na lokalizację podnerkową. Po 12 dniach hospitalizacji praca nerek wróciła do normy i pacjent nie wymagał dalszych hemodializ. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pozostawał na leczeniu dabigatranem, i nie zaobserwowano u niego zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w ostatnich 6 miesiącach. <u>Bezpieczeństwo:</u> Nie oceniono</p>

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
<p><b>Harbers 2021</b> Pfizer – dostarczenie leku. Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Pacjent w wieku 6 lat <b>Diagnoza:</b> KTS (miednica, narządy płciowe, kończyna dolna prawa). <b>Objawy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 miesiące przed włączeniem leczenia syrolimusem: silny ból.</li> </ul>	<p>Syrolimus Czas leczenia: Okres 1: 6 miesięcy Okres 2: nadal trwa. Okres obserwacji: 58 miesięcy.</p>	<p><b>Skuteczność:</b> Wyniki w Okresie 1: Po 4 tygodniach od wdrożenia leczenia syrolimusem: więcej energii, pacjent bardziej aktywny, mniej bólu. Ogólnie brak zmian w wielkości malformacji naczyniowych w badaniu obrazowym rezonansem magnetycznym. Czas trwania nawrotu objawów po zaprzestaniu podawania syrolimusu: 3 tygodnie. Przyczyna wznowienia leczenia syrolimusem: silny ból, zwiększenie obwodu kończyny podczas chodzenia. Wyniki w Okresie 2: Odpowiedź częściowa: zmniejszenie obwodu kończyny dolnej, zmniejszenie bólu. Brak zmian w wielkości malformacji naczyniowych w badaniu obrazowym rezonansem magnetycznym. <b>Bezpieczeństwo:</b> Aftowe zapalenie jamy ustnej (2 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: prawdopodobny), brodawka podeszwowa (2 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: mało prawdopodobny), hipofosfatemia (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: mało prawdopodobny), niemyt żołądka i jelit (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), gorączka (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), przedłużone gojenie się ran (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), infekcja ucha (2 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), infekcja górnych dróg oddechowych (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), neutropenia (2 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy), świąd po ekspozycji na promienie słoneczne (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: mało prawdopodobny) i grypa (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy).</p>
	<p>Pacjent w wieku 30 lat <b>Diagnoza:</b> KTS (kończyna górna prawa). <b>Objawy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 miesiące przed włączeniem leczenia syrolimusem: silny ból.</li> </ul>	<p>Syrolimus Czas leczenia: Okres 1: 6 miesięcy. Okres 2: 4 miesiące. Okres obserwacji: 55 miesięcy.</p>	<p><b>Skuteczność:</b> Wyniki w Okresie 1: Po 1 tygodniu od wdrożenia leczenia syrolimusem odnotowano znaczące zmniejszenie bólu. Czas trwania nawrotu objawów po zaprzestaniu podawania syrolimusu: 4 miesiące. Przyczyna wznowienia leczenia syrolimusem: nawrót bólu. Wyniki w Okresie 2: Po 4 miesiącach przerwano leczenie syrolimusem w związku z brakiem skuteczności. <b>Bezpieczeństwo:</b> Przebiegnięcie (1 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy) oraz wzrost poziomu trójglicerydów (2 stopień ciężkości; związek z leczeniem syrolimusem uznany za: możliwy).</p>
<p><b>Yuan 2021</b> Wsparcie NIH T32 Institutional Training Grant T32EB006351-12</p>	<p>Kobieta, 38 lat w momencie diagnozy <b>Diagnoza:</b> KTS Wcześniejsze leczenie: Enoksparyna; resekcje chirurgiczne oraz 9 sesji przezskórnej skleroterapii pod kontrolą obrazu</p>	<p>W wieku 43 lat pacjentka otrzymała pierwszą dawkę syrolimusu (2,2 ml dziennie, doustnej zawiesiny zawierającej 1 mg/ml). Następnie dawka była</p>	<p><b>Skuteczność:</b> 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia syrolimusem odnotowano poprawę w zakresie odczuwanego bólu (codzienny ból o nasileniu 0-1 w 10-stopniowej skali). W badaniu rezonansem magnetycznym wykazano zmniejszenie malformacji w obrębie brzucha i miednicy. Zmniejszenie zmian, utrzymywało się rok po rozpoczęciu leczenia syrolimusem, co sugeruje odpowiedź na ciągłą terapię lekiem. Skany kontrolne wykonane w 2017 r.</p>

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki leczenia
Przedstawiono konflikty interesów autorów.	<p>malformacji naczyniowych brzucha i miednicy z użyciem etanolu i/lub tetradecylosiarczanu sodu.</p> <p>Objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mnogie, objawowe malformacje naczyniowe obejmujące okolice narządów płciowych, brzucha, miednicy oraz prawej kończyny dolnej;</li> <li>• wtórnie do rozległych malformacji przewlekła koagulopatia wewnątrznaczyniowa z podwyższonym poziomem D-dimerów i niskim poziomem fibrynogenu (leczone enoksaparyną),</li> <li>• rozległe malformacje naczyniowe w okolicach brzucha i miednicy powodowały dotkliwe objawy w postaci bólu brzucha (codzienny ból o nasileniu 3-5 w 10-stopniowej skali) i wzdęcia oraz nietolerancję wysiłku, co pogarszało jakość życia (leczenie resekcją chirurgiczną i skleroterapią – efektem było minimalne obniżenie bólu).</li> </ul>	<p>dostosowywana w odstępach tygodniowych, aby utrzymać docelowy poziom syrolimusu w osoczu krwi: 3-20 ng/ml.</p> <p>Czas leczenia: 6 lat i nadal trwa (obecnie nie ma planu zaprzestania leczenia).</p>	<p>(najnowsze dostępne dane obrazowe) wykazały, że rozmiar zmian naczyniowych był stabilny, co stanowi trwałą odpowiedź na lek.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>W okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia syrolimusem pacjentka tolerowała lek z łagodnymi skutkami ubocznymi, które obejmowały przyrost masy ciała o 9,1-14 kg i nocny ból głowy, który ustępował po doustnym podaniu paracetamolu. Markery lipidowe w surowicy były nieznacznie podwyższone.</p> <p>W ciągu 6 lat, podczas których pacjentka przyjmuje syrolimus, nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>

## 3.2. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano cztery przeglądy systematyczne: Badawy 2022, Bernhard 2022, Geeurickx 2021 i Swarbrick 2021; jedno badanie prospektywne jednoramienne (Ji 2021); dwa badania retrospektywne (Sandbank 2019 i Tole 2019) oraz 4 badania opisowe, w których przedstawiono wyniki leczenia syrolimusem pięciu pacjentów z KTS (Harbers 2021, Kuo 2022, Fortich 2021 i Yuan 2021).

W przeglądzie **Badawy 2022** oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów mTOR w leczeniu stanów izolowanego przerostu kończyn KTS został zdiagnozowany wśród pacjentów ze złożonymi anomaliami naczyniowymi w 3 badaniach włączonych do przeglądu (Bessis 2016 - badanie opisane w raporcie Agencji z 2019 r., Sandbank 2019 - praca szczegółowo opisana w niniejszym opracowaniu oraz Youssef 2019). W badaniu Youssef 2019 zaobserwowano poprawę objawów oraz jakości życia mierzoną w momencie rozpoczęcia leczenia syrolimusem i po 12 miesiącach obserwacji, gdzie średni czas trwania terapii wyniósł 14,6 miesiąca.

Do pracy **Bernhard 2022** oceniającej bezpieczeństwo i skuteczność obecnie stosowanych metod leczenia pacjentów ze spektrum przerostu związanego z PIK3CA włączono badanie Sandbank 2019 - praca szczegółowo opisana w niniejszym opracowaniu.

Przegląd **Geeurickx 2021**, w którym podsumowano wpływ podawania syrolimusu w leczeniu wrodzonych malformacji naczyniowych, obejmował 5 badań opisujących 8 pacjentów z KTS (w tym 4 badania opisane w poprzednim opracowaniu Agencji z 2019 roku: Boscolo 2015, Vlahovic 2015, Bessis 2016 i Hammer 2018). Wskazano w nim, że u 5 spośród 8 zidentyfikowanych pacjentów z KTS oceniano efekt podawania syrolimusu na rozmiar zmian. Zmniejszenie zmian (odpowiedź częściowa) i stabilizacja (choroba stabilna) zostały opisane odpowiednio u 3 pacjentów (60%) i u 2 pacjentów (40%). U 7 spośród 8 (88%) zidentyfikowanych pacjentów z KTS odnotowano poprawę objawów takich jak: ból, krwawienia oraz ograniczenia funkcjonalne, u jednego pacjenta nie odnotowano wpływu zastosowanego leczenia. Wśród osób z KTS nie odnotowano zgonu podczas obserwacji. Nie podano oddzielnych wyników szczegółowych bezpieczeństwa dla pacjentów z KTS.

W pracy **Swarbrick 2021**, w której dokonano przeglądu dowodów na aktualne zastosowanie syrolimusu w dermatologii zidentyfikowano 4 publikacje, w których badano zastosowanie syrolimusu, łącznie u 10 pacjentów. Na podstawie badania Sandbank 2019 wskazano, że pacjenci odnieśli korzyść z leczenia syrolimusem. Dawkowanie syrolimusu było zgodne z podobnymi wytycznymi dotyczącymi dawkowania syrolimusu i lek ogólnie był dobrze tolerowany.

W badaniu **Ji 2021**, prospektywnym wieloośrodkowym badaniu jednoramiennym II fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania syrolimusu u pacjentów pediatrycznych ze złożonymi anomaliami naczyniowymi u 7 pacjentów zdiagnozowano KTS (5,6%). W ramach pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie pacjentów z KTS odnotowano: 0 (0%) pacjentów z GR, 5 (71,4%) pacjentów z PR, 1 (14,3) pacjenta z SD oraz 1 (14,3%) pacjenta z PD.

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły oceny stopnia ciężkości choroby oraz oceny jakości życia pacjentów. Wyniki dotyczące stopnia ciężkości choroby w grupie pacjentów z KTS: 4 (57,1%) pacjentów z „I” - poprawą, 2 (28,6%) pacjentów z „S” - stabilizacją i 1 (14,3%) pacjent z „W” – pogorszeniem. Z kolei wyniki dotyczące oceny jakości życia w grupie pacjentów z KTS to: 6 (85,7%) pacjentów z „I”, 0 (0%) pacjentów z „S” i 1 (14,3%) pacjent z „W”. Ponadto dokonano pomiarów objętościowych zmian w 6 i 24 miesiącu po leczeniu syrolimusem. Wyniki uzyskane po 6 miesiącu leczenia dla pacjentów z KTS to: 5 pacjentów z PR, 2 pacjentów z SD oraz 0 wyników dla GR i PD; wyniki uzyskane po 24 miesiącach leczenia dla pacjentów z KTS to: 4 pacjentów z PR, 3 pacjentów z SD i 0 wyników dla GR i PD.

Nie przedstawiono danych dot. bezpieczeństwa leczenia dla populacji pacjentów z KTS. Zarejestrowano 290 zdarzeń wszystkich stopni oraz 23 zdarzenia trzeciego stopnia i 4 zdarzenia czwartego stopnia. Do najczęstszych zdarzeń należało zapalenie błony śluzowej, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz nudności lub wymioty.

W retrospektywnym badaniu **Sandbank 2019** dot. oceny doustnego i miejscowego zastosowania syrolimusu w leczeniu anomali naczyniowych spośród 4 pacjentów ze zdiagnozowanym KTS leczonych syrolimusem w postaci doustnej 3 uzyskało PR i 1 NR z powodu braku odpowiedzi na przerost i wielkość zmiany malformacji naczyniowej. W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym u 2 na 4 pacjentów z KTS wystąpiły działania niepożądane takie jak: ból brzucha i nudności (I stopnia) oraz hipertriglicydemia (III stopnia).

W pracy **Tole 2019**, w której przedstawiono wyniki badania retrospektywnego dot. skuteczności i bezpieczeństwa rapamycyny (syrolimusu) w leczeniu dzieci z guzami naczyniowymi i wadami rozwojowymi związanymi

z wrodzonymi malformacjami naczyniowymi, przedstawiono wyniki leczenia syrolimusem 2 pacjentów z KTS. U obu pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie syrolimusem, u pierwszego pacjenta była to poprawa parametrów laboratoryjnych (poziom d-dimerów) oraz niewielka redukcja masy malformacji, u drugiego – umiarkowana redukcja masy zmian skórnych, wyraźna poprawa w odczuwaniu bólu oraz normalizacja poziomu d-dimerów. W pracy nie odniesiono się do kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania syrolimusu w subpopulacji osób z KTS.

W badaniach opisowych wskazuje się na korzyści z leczenia syrolimusem u pacjentów z KTS, tylko u jednego pacjenta opisanego w pracy Harbers 2021 po wznowieniu leczenia syrolimusem z powodu nawrót bólu po 4 miesiącach przerwano leczenie w związku z brakiem skuteczności (w wyniku pierwotnego podania leku odnotowano znaczące zmniejszenie bólu).

Odnalezione w wyniku przeglądu Agencji prace charakteryzują się szeregiem ograniczeń:

- do badań włączono niewielką liczbę pacjentów z KTS, charakteryzowali się oni różnym nasileniem objawów oraz uprzednio stosowanym leczeniem, populacja z KTS stanowiła (z wyjątkiem badań opisowych) podgrupę ocenianych pacjentów;
- w badaniach wskazuje się na różne docelowe stężenia syrolimusu oraz okres leczenia pacjentów;
- badań nie przeprowadzono z grupą kontrolną;
- opisane badania pierwotne charakteryzują się niską jakością zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zgodnie wg wytycznych AOTMiT. Brak jest badań pierwotnych o wysokiej wiarygodności dot. leczenia syrolimusem pacjentów z KTS.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Badawy 2022** Badawy, Mohamed et al. "Efficacy of mTOR inhibitors (sirolimus) in isolated limb overgrowth: a systematic review." *The Journal of hand surgery, European volume*, 17531934211073866. 7 Feb. 2022.
- Bernhard 2022** Bernhard, Sarah M et al. "A systematic review of the safety and efficacy of currently used treatment modalities in the treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum." *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders* vol. 10,2 (2022): 527-538.e2. <https://www.jvsvenous.org/action/showPdf?pii=S2213-333X%2821%2900391-7> [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Fortich 2021** Fortich, Susana et al. "Deep vein thrombosis in the setting of Klippel-Trenaunay syndrome and sirolimus treatment." *Journal of vascular surgery cases and innovative techniques* vol. 7,3 524-528. 17 Jul. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8358289/pdf/main.pdf> [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Geeurickx 2021** Geeurickx, Marlies, and Veerle Labarque. "A narrative review of the role of sirolimus in the treatment of congenital vascular malformations." *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders* vol. 9,5 (2021): 1321-1333.
- Harbers 2021** Harbers, Veroniek E M et al. "Patients with Congenital Low-Flow Vascular Malformation Treated with Low Dose Sirolimus." *Advances in therapy* vol. 38,6 (2021): 3465-3482. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8190005/pdf/12325\\_2021\\_Article\\_1758.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8190005/pdf/12325_2021_Article_1758.pdf) [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Ji 2021** Ji, Yi et al. "A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies." *Journal of vascular surgery* vol. 74,5 (2021): 1673-1681.e3.
- Kuo 2022** Kuo, Chi-Mei et al. "Sirolimus for neonatal Klippel-Trenaunay syndrome with chylothorax." *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 10.1002/kjm2.12537. 8 Apr. 2022. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/kjm2.12537> [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Sandbank 2019** Sandbank, Shira et al. "Oral and Topical Sirolimus for Vascular Anomalies: A Multicentre Study and Review." *Acta dermato-venereologica* vol. 99,11 (2019): 990-996. [https://www.medicaljournals.se/acta/content\\_files/files/pdf/99/11/5528.pdf](https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/99/11/5528.pdf) [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Swarbrick 2021** Swarbrick, Andrew W et al. "Systematic review of sirolimus in dermatological conditions." *The Australasian journal of dermatology* vol. 62,4 (2021): 461-469.
- Tole 2019** Tole, Soumitra et al. "The use of rapamycin to treat vascular tumours and malformations: A single-centre experience." *Paediatrics & child health* vol. 26,1 e25-e32. 20 Aug. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8381855/pdf/pxz090.pdf> [dostęp: 27.04.2022 r.]
- Yuan 2021** Yuan, Frank et al. "Emerging Role of Sirolimus in the Treatment of Diffuse Venous Malformation in a Woman with Klippel-Trenaunay Syndrome." *Cardiovascular and interventional radiology* vol. 44,10 (2021): 1672-1674.

### Rekomendacje kliniczne

- Asghar 2020** Asghar, Fahham et al. "Presentation and Management of Klippel-Trenaunay Syndrome: A Review of Available Data." *Cureus* vol. 12,5 e8023. 8 May. 2020, doi:10.7759/cureus.8023 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282379/pdf/cureus-0012-0000008023.pdf> [dostęp: 22.04.2022 r.]
- Lee 2021** Lee, Byung-Boong & Vaghi, Massimo. (2021). Review on target treatment of Klippel-Trenaunay Syndrome. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2021 March;28(1):42-9. DOI: 10.23736/S1824-4777.21.01500-X.
- Mayo Clinic 2022** Mayo Clinic. Klippel-Trenaunay syndrome. Feb. 12, 2022. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/klippel-trenaunay/diagnosis-treatment/drc-20374155> [dostęp: 22.04.2022 r.]
- Middlesex Health 2020** Middlesex Health. Klippel-Trenaunay syndrome. Last Updated Apr 10, 2021. <https://middlesexhealth.org/learning-center/diseases-and-conditions/klippel-trenaunay-syndrome> [dostęp: 22.04.2022 r.]

### Pozostałe publikacje

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/attachment/a3b5c504-6a37-42d4-bd40-2ad97020d178> [dostęp: 27.04.2022 r.]
- ORP 157/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnej sirolimusum we wskazaniu pozarejestacyjnym: zespół Klippel-Trenaunay. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U\\_22\\_207\\_190610\\_o\\_157\\_sirolimusum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/ORP/U_22_207_190610_o_157_sirolimusum_off_label.pdf) [dostęp: 27.04.2022 r.]
- OT.4320.6.2019** Sirolimusum we wskazaniu: zespół Klippel-Trenaunay, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.4320.6.2019. Data ukończenia: 31 maja 2019 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4320.6.2019\\_Sirolimusum.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4320.6.2019_Sirolimusum.pdf) [dostęp: 27.04.2022 r.]

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających sirolimus finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. w ramach katalogu refundacji aptecznej obecnie ze środków publicznych finansowany jest 1 lek (2 prezentacje) zawierający sirolimus. Produkt ten objęty jest refundacją w ramach grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – sirolimus.

**Tabela 5. Produkty lecznicze zawierające sirolimus refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN*	UCZ**	CD**	WLF**	PO	WDS**
Rapamune, tabl. draż., 1 mg	30 szt.	05909990985210	456,40	503,70	503,70	ryczałt	3,20
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	60 ml	05909990893645	912,82	994,92	994,92	ryczałt	3,20

UCZ – urzędowa cena zbytu; CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

\*Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt

\*\*[PLN]

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – data wyszukiwania: 19.04.2022 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[Mesh]	1 262
#2	Search: Klippel-Trenaunay Syndrome[All Fields]	1 714
#3	Search: Klippel[Title/Abstract]	2 642
#4	Search: (Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay	1 550
#5	Search: (Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay)	1 539
#6	Search: KTW[Title/Abstract]	145
#7	Search: (((Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract]	1 659
#8	Search: (disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract]	4 469 119
#9	Search: (syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract]	1 116 578
#10	Search: (((disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	5 244 650
#11	Search: (((((Klippel[Title/Abstract]) AND ((Trenaunay[Title/Abstract]) OR Trénaunay))) OR KTW[Title/Abstract])) AND (((disease[Title/Abstract]) OR diseases[Title/Abstract])) OR ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	1 510
#12	Search: Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]	11
#13	Search: (Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract]	8
#14	Search: Angioosteohypertrophic[Title/Abstract]	4
#15	Search: ((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]) OR ((Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract]	18
#16	Search: (((Angioosteohypertrophy[Title/Abstract]) OR ((Angio[Title/Abstract]) AND Osteohypertrophy[Title/Abstract])) OR Angioosteohypertrophic[Title/Abstract])) AND ((syndrome[Title/Abstract]) OR syndromes[Title/Abstract])	18
#17	Search: (congenital[Title/Abstract]) AND dysplastic[Title/Abstract]	1 274
#18	Search: (Angiopathy[Title/Abstract]) OR Angiopathies[Title/Abstract]	6 746

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: (((congenital[Title/Abstract] AND dysplastic[Title/Abstract])) AND ((Angiopathy[Title/Abstract] OR Angiopathies[Title/Abstract]))	3
#20	Search: congenital vascular bone syndrome[Title/Abstract]	5
#21	Search: KTS[Title/Abstract]	784
#22	Search: Naevus varicosus osteohypertrophicus[Title/Abstract]	2
#23	Search: "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("klippel trenaunay weber"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[All Fields] OR ("Klippel"[All Fields] AND "Trenaunay"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "klippel trenaunay syndrome"[All Fields]) OR (((("Klippel"[Title/Abstract] AND ("Trenaunay"[Title/Abstract] OR "Trenaunay"[All Fields])) OR "KTW"[Title/Abstract] AND ("disease"[Title/Abstract] OR "diseases"[Title/Abstract] OR ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract]))) OR ((("Angioosteohypertrophy"[Title/Abstract] OR ("Angio"[Title/Abstract] AND "Osteohypertrophy"[Title/Abstract] OR "Angioosteohypertrophic"[Title/Abstract]) AND ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract])) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "dysplastic"[Title/Abstract] AND ("Angiopathy"[Title/Abstract] OR "Angiopathies"[Title/Abstract])) OR "congenital vascular bone syndrome"[Title/Abstract] OR "KTS"[Title/Abstract] OR "naevus varicosus osteohypertrophicus"[Title/Abstract])	2 284
#24	Search: (((capillary[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract]) OR arteriovenous[Title/Abstract]) OR vascular[Title/Abstract]	970 870
#25	Search: (((((malformation[Title/Abstract] OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract] OR anomalies[Title/Abstract]) OR abnormality[Title/Abstract]) OR abnormalities[Title/Abstract]	628 477
#26	Search: (((((capillary[Title/Abstract] OR venous[Title/Abstract]) OR arteriovenous[Title/Abstract]) OR vascular[Title/Abstract])) AND (((((malformation[Title/Abstract] OR malformations[Title/Abstract]) OR anomaly[Title/Abstract] OR anomalies[Title/Abstract]) OR abnormality[Title/Abstract]) OR abnormalities[Title/Abstract])	64 474
#27	Search: (("capillary"[Title/Abstract] OR "venous"[Title/Abstract] OR "arteriovenous"[Title/Abstract] OR "vascular"[Title/Abstract]) AND ("malformation"[Title/Abstract] OR "malformations"[Title/Abstract] OR "anomaly"[Title/Abstract] OR "anomalies"[Title/Abstract] OR "abnormality"[Title/Abstract] OR "abnormalities"[Title/Abstract])) OR ("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("klippel trenaunay weber"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[All Fields] OR ("Klippel"[All Fields] AND "Trenaunay"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "klippel trenaunay syndrome"[All Fields]) OR ((("Klippel"[Title/Abstract] AND ("Trenaunay"[Title/Abstract] OR "Trenaunay"[All Fields])) OR "KTW"[Title/Abstract] AND ("disease"[Title/Abstract] OR "diseases"[Title/Abstract] OR ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract]))) OR ((("Angioosteohypertrophy"[Title/Abstract] OR ("Angio"[Title/Abstract] AND "Osteohypertrophy"[Title/Abstract] OR "Angioosteohypertrophic"[Title/Abstract]) AND ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract])) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "dysplastic"[Title/Abstract] AND ("Angiopathy"[Title/Abstract] OR "Angiopathies"[Title/Abstract])) OR "congenital vascular bone syndrome"[Title/Abstract] OR "KTS"[Title/Abstract] OR "naevus varicosus osteohypertrophicus"[Title/Abstract])	66 104
#28	Search: "Sirolimus"[Mesh]	22 024
#29	Search: syrolimus"[All Fields]	24 654
#30	Search: „Rapamycin"[All Fields]	35 895
#31	Search: „Rapamune"[All Fields]	137
#32	Search: „I-2190A"[All Fields]	1
#33	Search:"I 2190A"[All Fields]	1
#34	Search:"I2190A"[All Fields]	1
#35	Search:"AY 22-989"[All Fields]	5
#36	Search:"AY 22 989"[All Fields]	5
#37	Search: „AY 22989" [All Fields]	4
#38	Search "Sirolimus"[MeSH Terms] OR "Sirolimus"[MeSH Terms] OR "Sirolimus"[All Fields] OR "Rapamycin"[All Fields] OR "Rapamune"[All Fields] OR "i 2190a"[All Fields] OR "i 2190a"[All Fields] OR "I2190A"[All Fields] OR "ay 22 989"[All Fields] OR "ay 22 989"[All Fields] OR "AY 22989"[All Fields]	49 703



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#39	Search (((("capillary"[Title/Abstract] OR "venous"[Title/Abstract] OR "arteriovenous"[Title/Abstract] OR "vascular"[Title/Abstract] AND ("malformation"[Title/Abstract] OR "malformations"[Title/Abstract] OR "anomaly"[Title/Abstract] OR "anomalies"[Title/Abstract] OR "abnormality"[Title/Abstract] OR "abnormalities"[Title/Abstract])) OR ("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[MeSH Terms] OR ("klippel trenaunay weber"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields] OR "Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome"[All Fields] OR ("Klippel"[All Fields] AND "Trenaunay"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "klippel trenaunay syndrome"[All Fields]) OR ((("Klippel"[Title/Abstract] AND "Trenaunay"[Title/Abstract] OR "Trenaunay"[All Fields]) OR "KTW"[Title/Abstract]) AND ("disease"[Title/Abstract] OR "diseases"[Title/Abstract] OR ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract]))) OR ((("Angioosteohypertrophy"[Title/Abstract] OR ("Angio"[Title/Abstract] AND "Osteohypertrophy"[Title/Abstract]) OR "Angioosteohypertrophic"[Title/Abstract]) AND ("syndrome"[Title/Abstract] OR "syndromes"[Title/Abstract])) OR ("congenital"[Title/Abstract] AND "dysplastic"[Title/Abstract] AND ("Angiopathy"[Title/Abstract] OR "Angiopathies"[Title/Abstract])) OR "congenital vascular bone syndrome"[Title/Abstract] OR "KTS"[Title/Abstract] OR "naevus varicosus osteohypertrophicus"[Title/Abstract])) AND ("Sirolimus"[MeSH Terms] OR ("Sirolimus"[MeSH Terms] OR "Sirolimus"[All Fields] OR "Rapamycin"[All Fields] OR "Rapamune"[All Fields] OR "i 2190a"[All Fields] OR "i 2190a"[All Fields] OR "12190A"[All Fields] OR "ay 22 989"[All Fields] OR "ay 22 989"[All Fields] OR "AY 22989"[All Fields])	309
#40	#39 Filters: from 2019/5/21 - 2022/4/19	145

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – 21.04.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp angioosteohypertrophy syndrome/	3 477
#2	Klippel-Trenaunay Syndrome	2 332
#3	Klippel.ab,kw,ti.	5 955
#4	Trenaunay.ab,kw,ti.	3 520
#5	#3 AND #4	3 489
#6	KTW.ab,kw,ti.	307
#7	disease.ab,kw,ti.	9 509 982
#8	diseases.ab,kw,ti.	2 943 789
#9	syndrome.ab,kw,ti.	2 660 343
#10	syndromes.ab,kw,ti.	334 340
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	13 333 659
#12	#5 OR #6	3 737
#13	#11 AND #12	3 432
#14	Angioosteohypertrophy.ab,kw,ti.	10
#15	Angioosteohypertrophic.ab,kw,ti.	0
#16	angio.ab,kw,ti.	12 544
#17	osteohypertrophy.ab,kw,ti.	45
#18	16 and 17	15
#19	14 or 15 or 18	25
#20	9 or 10	2 885 988
#21	19 and 20	25
#22	Congenital.ab,kw,ti.	658 265
#23	dysplastic.ab,kw,ti.	46 378
#24	22 and 23	3 435
#25	Angiopathy.ab,kw,ti.	16 660
#26	Angiopathies.ab,kw,ti.	1 060
#27	25 or 26	17 552

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	24 and 27	8
#29	congenital vascular bone syndrome.ab,kw,ti.	8
#30	kts.ab,kw,ti.	2 150
#31	Naevus varicosus osteohypertrophicus.ab,kw,ti.	3
#32	1 or 2 or 13 or 21 or 28 or 29 or 30 or 31	6 033
#33	capillary.ab,kw,ti.	299 558
#34	venous.ab,kw,ti.	655 372
#35	arteriovenous.ab,kw,ti.	112 497
#36	vascular.ab,kw,ti.	1 682 661
#37	33 or 34 or 35 or 36	2 542 509
#38	malformation.ab,kw,ti.	131 193
#39	malformations.ab,kw,ti.	171 444
#40	anomaly.ab,kw,ti.	116 314
#41	anomalies.ab,kw,ti.	230 072
#42	abnormality.ab,kw,ti.	242 813
#43	abnormalities.ab,kw,ti.	945 350
#44	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43	1 589 608
#45	37 and 44	172 809
#46	32 or 45	177 000
#47	exp rapamycin/	79 615
#48	sirolimus.ab,kw,ti.	30 809
#49	rapamycin.ab,kw,ti.	85 446
#50	Rapamune.ab,kw,ti.	479
#51	„I-2190A”	2
#52	"I 2190A"	2
#53	"I2190A"	0
#54	"AY 22-989"	10
#55	"AY 22 989"	10
#56	„AY 22989”	8
#57	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	143 267
#58	#46 AND #56	1 062
#59	limit #58 to yr="2019 - 2022"	<b>483</b>

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – 20.04.2022 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome] explode all trees	4
2	Klippel-Trenaunay Syndrome.ab,kw,ti.	8
3	Klippel.ab,kw,ti.	13
4	Trenaunay.ab,kw,ti.	8
5	3 and 4	8
6	KTW.ab,kw,ti.	75
7	disease.ab,kw,ti.	467 044

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
8	diseases.ab,kw,ti.	4 466 960
9	syndrome.ab,kw,ti.	102 901
10	syndromes.ab,kw,ti.	102 824
11	7 or 8 or 9 or 10	530 598
12	5 or 6	83
13	11 and 12	30
14	Angioosteohypertrophy.ab,kw,ti.	0
15	Angioosteohypertrophic.ab,kw,ti.	0
16	angio.ab,kw,ti.	417
17	osteohypertrophy.ab,kw,ti.	0
18	16 and 17	0
19	14 or 15 or 18	0
20	Congenital.ab,kw,ti.	9 402
21	dysplastic.ab,kw,ti.	418
22	20 and 21	22
23	Angiopathy.ab,kw,ti.	1 323
24	Angiopathies.ab,kw,ti.	1 323
25	23 or 24	1 323
26	22 and 25	0
27	congenital vascular bone syndrome.ab,kw,ti.	3
28	kts.ab,kw,ti.	20
29	Naevus varicosus osteohypertrophicus.ab,kw,ti.	0
30	1 or 2 or 13 or 19 or 26 or 27 or 28 or 29	53
31	capillary.ab,kw,ti.	5 741
32	venous.ab,kw,ti.	28 948
33	arteriovenous.ab,kw,ti.	2 363
34	vascular.ab,kw,ti.	49 485
35	31 or 32 or 33 or 34	79 258
36	malformation.ab,kw,ti.	4 166
37	malformations.ab,kw,ti.	4 172
38	anomaly.ab,kw,ti.	2 479
39	anomalies.ab,kw,ti.	2 710
40	abnormality.ab,kw,ti.	39 148
41	abnormalities.ab,kw,ti.	39 166
42	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41	43 380
43	35 AND 42	3 394
44	30 OR 43	3 443
45	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2 690
46	sirolimus.ab,kw,ti.	4 007
47	rapamycin.ab,kw,ti.	1 652
48	Rapamune.ab,kw,ti.	137
49	„I-2190A”	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
50	"I 2190A"	2
51	"I2190A"	0
52	"AY 22-989"	0*
53	"AY 22 989"	1
54	„AY 22989"	
55	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #53 OR #54	5 121
56	#44 AND #54	35
57	#56 limit from 2019/5/21	14

\*Błąd syntaktyczny (kwerenda została pominięta w dalszej strategii)