

ANEKS

ANALIZA KLINICZNA RYTUKSYMABU W LECZENIU OPORNYCH POSTACI PIERWOTNEJ MAŁOPŁYTKOWOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ (ITP)

Wersja 1.00

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] – marzec 2012

[REDACTED]

Projekt zakończono: czerwiec 2010
Pierwsza aktualizacja projektu: sierpień 2011,
Druga aktualizacja projektu: marzec 2012

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, ocena wiarygodności, ekstrakcja wyników, opracowanie tekstu analizy [REDACTED]

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, ekstrakcja danych [REDACTED]

[REDACTED] koordynacja prac, opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy [REDACTED]

[REDACTED] analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań z analizy, formułowanie treści dokumentu [REDACTED]

[REDACTED] przeszukanie dodatkowych baz, formułowanie treści dokumentu [REDACTED]

[REDACTED] konsultacje statystyczne [REDACTED]

[REDACTED] pomoc merytoryczna [REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy [REDACTED] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]
Korekta językowa: [REDACTED]
Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	4
2. Charakterystyka produktu Rytuksymab (Mabthera®)	5
3. Metodyka analizy	7
3.1. Kryteria włączenia.....	7
3.2. Kryteria wykluczenia.....	8
3.3. Źródła danych.....	8
4. Wyniki analizy klinicznej	9
4.1. Charakterystyka badań.....	9
4.2. Odpowiedź na leczenie.....	11
4.2.1. Odpowiedź sumaryczna.....	11
4.2.2. Odpowiedź całkowita.....	15
4.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	18
4.4. Czas do uzyskania odpowiedzi.....	20
4.5. Nawroty.....	21
4.6. Działania niepożądane ogółem.....	22
4.7. Ciężkie działania niepożądane.....	26
4.8. Zgony.....	27
5. Wyniki analizy klinicznej w warstwach w zależności od przebytej splenektomii	29
5.1. Odpowiedź na leczenie.....	29
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	31
7. Podsumowanie analizy i wnioski końcowe	34
8. Szczegółowe charakterystyki badań i ocena wiarygodności	36
8.1. Charakterystyki badań.....	36
8.2. Ocena wiarygodności badań.....	74
8.3. Opisy serii przypadków.....	78
9. Opracowania wtórne	84
10. Piśmiennictwo	85
11. Spis tabel	88

1. WSTĘP

W dokumencie przedstawiono wyniki analizy klinicznej rytuksymabu (Mabthera®) w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną, przeprowadzonej na podstawie przeglądu systematycznego.

Dokument ten stanowi aneks do Przeglądu Systematycznego „Analiza kliniczna eltrombopagu (Revolade®) w leczeniu opornych postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej”.

2. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU RYTUKSYMAB (MABTHERA®)

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: L01XC02

Mechanizm działania

Rytuksymab to chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, uzyskiwane z zastosowaniem metod inżynierii genetycznej. Wiąże się wybiórczo z antygenem transbłonowym CD20, występującym na powierzchni limfocytów B (zarówno prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo) i nieobecny na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20. [1]

Wskazania

Zarejestrowany do leczenia chłoniaków nieziarnicznych, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Nie posiada rejestracji w leczeniu ITP. [2]

Dawkowanie

Wlew rytuksymabu powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. [2] Przed każdym wlewem dożylnym pacjentom należy podać lek przeciwhistaminowy, zapobiegający wystąpieniu reakcji alergicznych, oraz lek przeciwbólowy. Pacjenci mogą wymagać podania kortykosteroidów w celu zmniejszenia stanu zapalnego.

Rytuksymab nie został zarejestrowany do leczenia ITP, dlatego w charakterystyce produktu leczniczego brak jest informacji na temat jego dawkowania w tym wskazaniu. W związku z tym dawkowanie ustalono na podstawie odnalezionych badań klinicznych, z których wynika, że najczęściej stosowaną dawką było 375 mg/m^2 powierzchni ciała w postaci infuzji dożylnej raz na tydzień, przez 4 kolejne tygodnie, przy czym zakres dawek dla pojedynczej infuzji wahał się od 50 mg/m^2 do 375 mg/m^2 .

Przeciwwskazania

Rytuksymabu nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na rytuksymab, białka mysie lub którykolwiek składnik preparatu. Preparatu nie wolno stosować u pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem. Zakazano stosowania go także u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeżeli występuje u nich ciężka niewydolność serca lub poważna choroba serca. [1]

Działanie niepożądane

W przypadku leczenia chłoniaka nieziarnicznego lub PBL najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu rytuksymab (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: zakażenia bakteryjne, infekcje wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką,

trombocytopenia, reakcje na wlew (głównie gorączka, dreszcze i uczucie zimna), obrzęk naczynioworuchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, astenia (osłabienie), ból głowy i obniżony poziom IgG. [1]

W przypadku leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów najczęstsze działania niepożądane (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: zakażenia, reakcje na wlew, hipertonia, wysypka, gorączka, świąd, podrażnienie gardła i hipotonia. [1]

Działania niepożądane związane z wlewem i.v. występują u ok. 50% chorych jako zespół uwalniania cytokin (zwykle do 2 h po rozpoczęciu wlewu) z gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioworuchowym, pokrzywką i dusznością. [1]

Wskazuje się również na możliwy związek pomiędzy stosowaniem rytuksymabu a wzrostem ryzyka występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), ciężkiego (mogącego prowadzić do zgonu) neurologicznego schorzenia, związanego z inwazją poliomawirusa JC na ośrodkowy układ nerwowy. [3] Pacjenci przyjmujący rytuksymab muszą być regularnie monitorowani w celu ewentualnego wykrycia nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się symptomów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać leczenie rytuksymabem do czasu wykluczenia rozpoznania. [1]

3. METODYKA ANALIZY

3.1. Kryteria włączenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z pierwotną małopłytkowością immunologiczną, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne, po niepowodzeniu splenektomii lub z przeciwwskazaniami do tego zabiegu

Oceniana interwencja

- rytuksymab

Komparatory

- nie stosowano ograniczeń w tym zakresie

Punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie
- czas do wystąpienia odpowiedzi
- długość trwania odpowiedzi
- nawroty
- krwawienia
- działania niepożądane ogółem
- ciężkie działania niepożądane
- utrata z badania z powodu działań niepożądanych
- zgon
- jakość życia (SF-36, ITP-PAQ)

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia
- badania nierandomizowane z grupą kontrolną
- badania nierandomizowane bez grupy kontrolnej
- przeglądy systematyczne

3.2. Kryteria wykluczenia

- badania opublikowane w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski
- badania, w których włączano pacjentów z wtórną ITP
- badania, w których włączano pacjentów przed wykonaniem zabiegu splenektomii
- badania przeprowadzone na dzieciach (poniżej 16 roku życia)

Ze względu na to, że w większości publikacji dotyczących rytuksymabu nie zamieszczano informacji na temat statusu splenektomii, badania takie włączano do analizy klinicznej zakładając, że pacjenci w tych badaniach przeszli zabieg usunięcia śledziony lub że mają przeciwwskazania do takiej operacji. Z uwagi na to, że rytuksymab u chorych z ITP stosowany jest poza wskazaniem (*off-label*), założenie, że stanowi on linię leczenia wprowadzaną po wyczerpaniu standardowych metod (w tym splenektomii), wydaje się uzasadnione.

Na podstawie tego samego założenia przyjęto, że jeśli badanie przeprowadzono na populacji niejednorodnej pod względem statusu splenektomii bez opisanego przyczyn niewykonania tego zabiegu u części pacjentów, chorych tych uznawano za posiadających przeciwwskazania do splenektomii. Jeśli badania te spełniały pozostałe kryteria włączenia pod względem populacji, ocenianej interwencji oraz punktów końcowych, również uwzględniano je w analizie klinicznej.

3.3. Źródła danych

Badania kliniczne włączone do niniejszej analizy zostały zidentyfikowane na podstawie przeglądu systematycznego, którego założenia metodyczne (strategia wyszukiwania, słowa kluczowe, przeszukane bazy informacji medycznej, proces selekcji publikacji oraz sposób oceny wiarygodności i syntezy danych) zostały szczegółowo przedstawione w dokumencie zawierającym wyniki analizy klinicznej ELT w leczeniu przewlekłej ITP. [4]

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Charakterystyka badań

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 72 badania nierandomizowanych bez grupy kontrolnej (serie przypadków), dotyczących stosowania rytuksymabu w populacji dorosłych pacjentów z ITP. W analizie skuteczności uwzględniono wyniki 48 prac. Analiza bezpieczeństwa opierała się na wynikach pochodzących z 56 badań. Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z oceną ich wiarygodności metodycznej znajduje się w rozdziale 8.

Badania włączone do analizy skuteczności

Do analizy skuteczności rytuksymabu włączono 48 badań, które obejmowały co najmniej 5 pacjentów. Łącznie wzięło w nich udział 1088 chorych.

Wśród odnalezionych badań 25 obserwacji prowadzono w sposób prospektywny, natomiast pozostałe 23 badania zaprojektowano jako badania retrospektywne (Aleem 2010, Brah 2012, Cervinek 2010, Braendstrup 2005, Dierickx 2009, Hlusi 2009, Jacoub 2004, Kelly 2009, Lalayanni 2010, Lieb 2003, Michel 2011, Montes-Gaisan 2009, Narat 2005, Okeefee 2011, Penalver 2006, Pepperell 2009, Perera 2009, Perotta 1999, Raptis 2009, Sanal 2004, Scheinberg 2006, Schweizer 2007 i Shanafelt 2003). Trzynastu spośród nich to próby jednośrodkowe (Alasfoor 2009, Brah 2012, Dong 2011, Jacoub 2004, Kelly 2009, Lieb 2003, Michel 2011, Narang 2003, Pasa 2009, Scheinberg 2006, Schweizer 2007, Shanafelt 2003, Tanaka 2006 i Zalzaleh 2004), natomiast 11 z odnalezionych doniesień to badania wielośrodkowe (Braendstrup 2005, Cooper 2004, Dierickx 2009, Giagounidis 2002, Medeot 2008, Okeefee 2011, Patel 2006, Penalver 2006, Wang 2005, Zaja 2010, Zwaginga 2010). W pozostałych publikacjach nie zawarto tego typu informacji.

W 11 badaniach (Alasfoor 2009, Aleem 2010, Jacoub 2004, Dierickx 2009, Hlusi 2009, Minga 2009, Penalver 2006, Perera 2009, Schweizer 2007, Zaja 2005 oraz Zalzaleh 2004) populacja była niejednorodna, ponieważ analizowano w nich również pacjentów z chorobami innymi niż ITP (wtórna ITP, AIHA, ES, CLL, AD, NHL) lub, jak w przypadku 4 badań (Aleem 2010, Dierickx 2009, Montes-Gaisan 2009, Patel 2006), w analizowanej populacji znajdowały się również dzieci. Ze względu na łączny sposób przedstawienia wyników oraz fakt, że pacjenci z chorobami towarzyszącymi i pacjenci nieletni stanowili mniej niż 5% ogółu pacjentów, w analizie klinicznej uwzględniono wszystkie odnalezione publikacje.

Oceniana populacja była niejednorodna pod względem wcześniejszych terapii. Tylko w trzech publikacjach (Garcia-Chavez 2005, Narang 2003, Pasa 2009) wszyscy pacjenci mieli wykonaną uprzednio splenektomię. W pozostałych populacja była mieszana (33 badania) lub nie podano informacji na ten temat (Biondo 2010, Dong 2011, Lalayanni 2010, Kelly 2009, Michel 2011, Okeefee

2011, Raptis 2009, Santoro 2006, Scheinberg 2006, Tanaka 2006, Zaja 2005, Zalzal 2004). W badaniu Brah 2012 zamieszczono oddzielne wyniki dla pacjentów po splenektomii (tylko ta populacja została włączona do analizy).

W większości badań rytuksymab podawano pacjentom w dawce 375 mg/m² w postaci jednego dożylnego wlewu w tygodniu przez okres 4 tygodni. W 4 badaniach (Biondo 2010, Kapoor 2009, Pepperell 2009, Zaja 2010) użyto niskich dawek rytuksymabu (100 mg/m²/tyg.). W badaniu Saleh 2000 pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy. W jednej leczenie rytuksymabem rozpoczynano od dawki 50 mg/m²/tyg, a w drugiej od 150 mg/m²/tyg. Po dwóch tygodniach dawkę zwiększano w każdej grupie do poziomu odpowiednio 150 i 375 mg/m²/tyg. W badaniu Brah 2012 obok dawki standardowej (375 mg/m²/tyg.) dopuszczano stosowanie dawki 1000 mg/m² podawanej co 2 tygodnie. W badaniu Michel 2011 nie zamieszczono informacji o wielkości dawki RTX.

Aby zniwelować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z wlewem, w 12 badaniach (Alasfoor 2009, Aleem 2010, Delgado 2002, Garcia-Chavez 2005, Garcia-Chavez 2007, Giagounidis 2002, Medeot 2008, Pasa 2009, Schweizer 2007, Wang 2005, Zaja 2003 i Zaja 2010) pacjentom podawano premedykację w postaci paracetamolu i/lub leków przeciwhistaminowych.

W 13 badaniach (Alasfoor 2009, Braendstrup 2005, Cooper 2004, Lieb 2003, Medeot 2008, Narat 2005, Okeeffe 2011, Penalver 2006, Perera 2009, Saleh 2000, Shanafelt 2003, Zaja 2003 i Zaja 2010) dozwolone było stosowanie innych terapii ITP, jako kontynuacji dotychczasowego leczenia (bez zmiany dawkowania) lub jako leczenia doraźnego w celu podwyższenia liczby płytek krwi. Najczęściej w tym celu podawano GKS. W badaniu Dong 2011 wszyscy pacjenci łącznie z RTX otrzymywali również ludzką rekombinowaną trombopoetynę, która była odstawiana w momencie uzyskania liczby płytek > 50 tys./mm³.

Dane dotyczące okresu obserwacji odnaleziono w 17 badaniach. W zależności od badania mediana wahała się w granicach od 12 do 242 tyg. W pozostałych badaniach nie podano tego typu informacji lub informacje te były niepełne.

Wiarygodność badań oceniono za pomocą zmodyfikowanej 9-punktowej skali Sutcliffe. Dwie prace (Lieb 2003 i Perotta 1999) zostały ocenione na 1 punkt (za prawidłowe i czytelne przedstawienie wyników). Pozostałe oceny wahały się od 2 punktów (Cervinek 2010, Dungarwala 2005, Kelly 2009, Narang 2003, Narat 2005, Raptis 2009, Sanal 2004, Scheinberg 2006 i Tanaka 2006) do 7 punktów (Giagounidis 2002, Medeot 2008, Michel 2011) i 8 punktów (Zaja 2010). Wyniki badań nierandomizowanych ze względu na swoją konstrukcję obarczone są większym ryzykiem błędu systematycznego związanego z selekcją pacjentów oraz mniejszymi restrykcjami przy projektowaniu i prowadzeniu prac. Do najważniejszych ograniczeń zidentyfikowanych badań należą: brak grupy kontrolnej, brak konsekwentnego doboru próby (deklarowany jedynie w 6 badaniach: Brah 2012, Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Michel 2011, Pepperell 2009, Zaja 2010), retrospektywny sposób zbierania danych (23 badania), niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby (maksymalnie 116 pacjentów; mediana 15 pacjentów), krótki czas obserwacji lub brak danych o okresie obserwacji.

W badaniach włączonych do analizy efektywności oceniano odpowiedź pacjentów na leczenie (ogółem, całkowitą oraz sumaryczną), czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania odpowiedzi oraz liczbę nawrotów. Definicje odpowiedzi różniły się pomiędzy badaniami. Stanowi to potencjalne źródło dodatkowej heterogeniczności badań, które należy wziąć pod uwagę podczas analizy wyników.

Badania włączone do analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 57 prac, w tym 37 badań włączonych również do analizy skuteczności oraz dodatkowo 20 opisów pojedynczych przypadków i serii przypadków liczących nie więcej niż 4 pacjentów. Łącznie w odnalezionych publikacjach opisano 979 pacjentów leczonych rytuksymabem. Mediana czasu obserwacji wynosiła od 13 do 242 tyg.

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzano w oparciu o odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oraz ciężkie działania niepożądane, jak również na podstawie liczby zgonów.

4.2. Odpowiedź na leczenie

4.2.1. Odpowiedź sumaryczna

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie rytuksymabem zostały zamieszczone w 47 badaniach bez randomizacji, które pod względem metodycznym stanowią opisy serii przypadków (Tabela 1). Łącznie brało w nich udział 1055 pacjentów. Dwadzieścia z nich było badaniami retrospektywnymi (Aleem 2010, Braendstrup 2005, Brah 2012, Cervinek 2010, Dierickx 2009, Hlusi 2009, Jacoub 2004, Michel 2011, Montes-Gaisan 2009, Narat 2005, Okeeffe 2011, Penalver 2006, Pepperell 2009, Perera 2009, Perrotta 1999, Raptis 2009, Sanal 2004, Schweizer 2007, Scheinberg 2006, Shanafelt 2003), 6 charakteryzowało się konsekwentnym doborem próby (Brah 2012, Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Michel 2011, Pepperell 2009, Zaja 2010). W 19 pracach podano czas trwania badania, który wahał się w granicach od 26 tyg. (mediana) do 242 tyg. (mediana). W pozostałych badaniach nie podano tego typu informacji lub informacje te były niepełne. W większości badań włączonych do analizy tego punktu końcowego rytuksymab podawany był dożylnie w dawce 375 mg/m²/tyg. Jedynie w 5 badaniach stosowano niższe dawki, wynoszące od 50 do 100 mg/m²/tyg. (Biondo 2010, Kapoor 2009, Pepperell 2009, Saleh 2000, Zaja 2010). W badaniu Brah 2012 obok dawki standardowej (375 mg/m²/tyg.) dopuszczano stosowanie dawki 1000 mg/m² podawanej co 2 tygodnie. W badaniu Michel 2011 nie podano informacji o wielkości dawki RTX.

Sumaryczną odpowiedź na leczenie najczęściej (27 badań) definiowano jako sumę odpowiedzi całkowitej (*complete response* – CR) i odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR). W przypadku 14 badań odpowiedź sumaryczna obejmowała również odpowiedź minimalną (*minimal response* – MR). W pozostałych sześciu badaniach (Brah 2012, Dong 2011, Michel 2011, Okeeffe 2011, Scheinberg 2006, Tanaka 2006) przyjęto indywidualne kryterium odpowiedzi sumarycznej. Pomimo

różnic w definicjach pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, w większości z nich odpowiedź całkowita równoznaczna była z uzyskaniem liczby płytek powyżej 100 tys./mm³, odpowiedź częściowa to uzyskanie liczby płytek powyżej 50 tys./mm³, natomiast za odpowiedź minimalną uznawano zazwyczaj brak konieczności leczenia (brak krwawień) przy liczbie płytek w granicach 30–50 tys./mm³ (Tabela 1).

W zależności od badania odsetek pacjentów, którzy uzyskali sumaryczną odpowiedź na leczenie w trakcie terapii rytuksymabem, wahał się od 23,08% do 100% (Lieb 2003, Patel 2006, Perera 2010, Tanaka 2006, Wang 2005). Mediana wynosi 72,22%, natomiast średnia ważona liczebnością próby, obliczona na podstawie wszystkich badań, wynosi 66,40%. Z uwagi na różnice między badaniami przeprowadzono również analizę w podgrupach, która wykazała, że średnia ważona odpowiedzi sumarycznych obliczona na podstawie badań, w których:

- odpowiedź sumaryczną zdefiniowano jako CR + PR, wynosi 67,98%,
- liczebność próby była nie niższa niż 20 pacjentów, wynosi 62,08%,
- zastosowano konsekwentny dobór próby, wynosi 64,77%,
- obserwacja prowadzona była w sposób prospektywny, wynosi 68,32%.

Wyniki pochodzące z tych badań wskazują na znaczną rozpiętość odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź sumaryczną. Przyczyn tej różnorodności poszukiwano w niewielkiej liczebności próby, różnicach w definicji punktu końcowego, a także w metodyce badania. We wszystkich ocenianych podgrupach odsetek odpowiedzi przekraczał 60%, a zatem wydaje się, że uzyskane wyniki są spójne i niewrażliwe na różnice pomiędzy badaniami odnośnie metodyki czy liczebności próby. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że dane pochodzą z niskiej jakości badań, a skuteczność rytuksymabu dotychczas nie została potwierdzona w badaniach RCT.

Tabela 1.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano sumaryczną odpowiedź na leczenie w grupie rytuksymabu

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi częściowej, całkowitej i minimalnej	Definicja odpowiedzi sumarycznej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Ahn 2005	PR: PLT 2x wart. początkowej lub > 30 tys./mm ³ CR: normalizacja PLT > 4 mies.	PR + CR	12	10	83,33
Alasfoor 2009	MR: PLT < 50 tys./mm ³ i brak konieczności leczenia PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	14	13	92,86
Aleem 2010	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	29 ^a	19	65,51
Biondo 2010	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT ≥ 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	10	6	60,00

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi częściowej, całkowitej i minimalnej	Definicja odpowiedzi sumarycznej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Braendstrup 2005	MR: PLT < 50 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	39 ^b	17	43,59
Brah 2012	CR: PLT > 100 tys./mm ³ R: PLT 30-100 tys./mm ³ i podwojenie w stosunku do wartości wyjściowych	CR + R	6	3	50
Case 2005	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	22	13	59,09
Cervinek 2010	bd	PR + CR	36	23	63,89
Cooper 2004	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	57	31	54,39
Dierickx 2009	PR: PLT ≥ 50 tys./mm ³ i odstawienie ISS CR: PLT > 100 tys./mm ³ i odstawienie ISS	PR + CR	40	28	70,00
Dong 2011	PLT > 50 tys./mm ³	bd	14	12	92,31 ^f
Dungarwalla 2005	bd	OR	17	9	52,94
Garcia-Chavez 2005	MR: PLT < 50 tys./mm ³ i brak krwawień PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	14	13	92,86
Garcia-Chavez 2007	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	18	14	77,78
Giagounidis 2002	MR: PLT > 30 tys./mm ³ przez 10–30 dni PR: PLT > 30 tys./mm ³ przez > 30 dni CR: normalizacja PLT > 30 dni	MR + PR + CR	12	9	75,00
Hlusi 2009	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	18 ^c	13	72,22
Jacoub 2004	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³ , > 3 mies.	PR + CR	11	10	90,91
Kapoor 2009	PR: PLT > 50 tys./mm ³ i odstawienie GKS CR: PLT > 100 tys./mm ³ i odstawienie GKS	PR + CR	10	6	60
Kelly 2009	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	11	6	54,55

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi częściowej, całkowitej i minimalnej	Definicja odpowiedzi sumarycznej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Lieb 2003	PR: PLT poniżej normy (<i>subnormal level</i>) CR: normalizacja PLT	PR + CR	5	5	100
Medeot 2008	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	26	18	69,23
Michel 2011	CR: PLT ≥ 100 tys./mm ³ i co najmniej podwojenie w stosunku do wart. wyjściowych R: PLT > 30 tys./mm ³	CR + R	21	7	33,3
Minga 2009	CR: bd	CR	17	14	82,35
Montes-Gaisan 2009	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	17	15	88,23
Narang 2003	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	6	5	83,33
Narat 2005	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	6	5	83,33
Okeeffe 2011	bd	PLT > 50 tys./mm ³ po 1 miesiącu od zakończenia podawania RTX	116	73	62,93
Pasa 2009	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	17	14	82,35
Patel 2006	PR: PLT > 30 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	31	31	100
Penalver 2006	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	89	49	55,06
Pepperell 2009	OR: PLT > 50 tys./mm ³	OR	20 ^d	19	95
Perera 2010	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	9	9	100
Perrotta 1999	bd	PR + CR	8	6	75
Raptis 2009	bd	PR + CR	5	4	80
Saleh 2000	PR: PLT > 75 tys./mm ³ (> 100 tys./mm ³ u leczonych GKS na 4 tyg. przed RTX) CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	13	3	23,08
Sanal 2004	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	15	13	86,67

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi częściowej, całkowitej i minimalnej	Definicja odpowiedzi sumarycznej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Santoro 2006	MR: PLT > 20 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	MR + PR + CR	14	7	50,00
Scheinberg 2006	3x wzrost PLT	pozytywna odpowiedź na RTX	8	7	87,50
Schweizer 2007	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	14	9	64,29
Shanafelt 2003	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	MR + PR + CR	12	6	50,00
Tanaka 2006	CR: w remisji > 1 rok	bd	5	5	100
Wang 2005	MR: PLT > 20 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	MR + PR + CR	9	9	100
Zaja 2003	MR: PLT > 30 tys./mm ³ odstawienie GKS; PR: PLT > 50 tys./mm ³ odstawienie GKS CR: PLT > 100 tys./mm ³ odstawienie GKS	MR + PR + CR	15	8	53,33
Zaja 2005	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	37	27	72,97
Zaja 2010	PR: PLT ≥ 50 tys./mm ³ i odstawienie GKS CR: PLT ≥ 100 tys./mm ³ i odstawienie GKS	PR + CR	48	29	60,50
Zalzaleh 2004	PR: PLT < 100 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	PR + CR	10	6	60,00
Zwaginga 2010	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	35/35 ^e	16/18	46,00/51,00

a – 24 pacjentom podano 29 kursów leczenia, stąd N = 29; b – w badaniu brało udział 35 pacjentów, ale 4 z nich było leczonych 2-krotnie, stąd w przyjęto N = 39; c – w badaniu brało udział 16 pacjentów, 2 z nich było leczonych 2-krotnie; d – w badaniu brało udział 10 pacjentów, 5 z nich podano powtórnie kilka kursów leczenia, łącznie 20, dlatego N = 20, dawki 375 mg/m² i 100 mg/m²; e – dwa schematy leczenia, odpowiednio 375 mg/m² i.v. przez 4 tygodnie, 375 mg/m² i.v. przez 2 lub 4 tygodnie; wyniki były dostępne dla 13 z 14 pacjentów

4.2.2. Odpowiedź całkowita

Odpowiedź całkowitą oceniano w 45 badaniach nierandomizowanych bez grupy kontrolnej, w których uczestniczyło łącznie 946 pacjentów (Tabela 2). Dziewiętnaście z nich było badaniami retrospektywnymi (Aleem 2010, Braendstrup 2005, Brah 2012, Cervinek 2010, Dierickx 2009, Hlusi 2009, Jacoub 2004, Lalayanni 2010, Michel 2011, Montes-Gaisan 2009, Narat 2005, Penalver 2006, Pepperel 2009, Perera 2009, Perrotta 1999, Raptis 2009, Sanal 2004, Schweizer 2007, Shanafelt

2003), a 6 charakteryzowało się konsekwentnym doborem próby (Brah 2012, Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Michel 2011, Pepperell 2009, Zaja 2010). Czas trwania badań wahał się w granicach od 26 tyg. (mediana) do 242 tyg. (mediana). W większości badań włączonych do analizy tego punktu końcowego rytuksymab podawany był dożylnie w dawce 375 mg/m²/tyg. Jedynie w 5 badaniach stosowano niższe dawki, wynoszące od 50 do 100 mg/m²/tyg. (Biondo 2010, Kapoor 2009, Pepperell 2009, Saleh 2000, Zaja 2010). W badaniu Brah 2012 obok dawki standardowej (375 mg/m²/tyg.) dopuszczano stosowanie dawki 1000 mg/m² podawanej co 2 tygodnie. W badaniu Michel 2011 nie podano informacji o wielkości dawki RTX.

Odpowiedź całkowitą definiowano jako uzyskanie liczby płytek krwi >100 tys./mm³ lub >150 tys./mm³, w niektórych badaniach stosowano również dodatkowe kryteria (np. czas utrzymywania się odpowiedzi lub odstawienie GKS). Szczegółowe definicje punktów końcowych zestawiono poniżej (Tabela 2).

Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, wahał się od 7,69% do 88,89%. Mediana odpowiedzi na leczenie z wszystkich 42 badań wynosi 41,67%, a średnia ważona liczebnością próby, obliczona na podstawie wszystkich dostępnych danych, wynosi 44,38% (Tabela 2). Z uwagi na znaczną rozpiętość wyników oraz duże różnice pomiędzy badaniami, przeprowadzono analizę w podgrupach, która wykazała, że średnia ważona odpowiedzi całkowitych obliczona na podstawie badań, w których:

- odpowiedź zdefiniowano jako PLT > 100 tys./mm³, wynosi 42,85%,
- odpowiedź zdefiniowano jako PLT > 150 tys./mm³, wynosi 40,57%,
- liczebność próby była nie niższa niż 20 pacjentów, wynosi 42,89%,
- obserwacja prowadzona była w sposób prospektywny, wynosi 42,18%.

Tabela 2.
Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie rytuksymabu

Badanie	Definicja odpowiedzi całkowitej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Ahn 2005	normalizacja PLT > 4 mies.	12	6	50,00
Alasfoor 2009	PLT > 100 tys./mm ³	14	11	78,57
Aleem 2010	PLT > 100 tys./mm ³	29 ^a	13	44,82
Biondo 2010	PLT ≥ 100 tys./mm ³	10	4	40,00
Braendstrup 2005	PLT > 100 tys./mm ³	39 ^b	7	17,95
Brah 2012	PLT > 100 tys./mm ³	6	2	33,00
Case 2005	PLT > 150 tys./mm ³	22	7	31,82
Cervinek 2010	bd	36	10	27,78
Cooper 2004	PLT > 150 tys./mm ³	57	18	31,58

Badanie	Definicja odpowiedzi całkowitej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Dierickx 2009	PLT > 100 tys./mm ³ , odstawienie ISS	40	25	62,50
Dong 2011	bd	14	5	38,46 ^f
Garcia-Chavez 2005	PLT > 100 tys./mm ³	14	5	35,71
Garcia-Chavez 2007	PLT > 100 tys./mm ³	18	5	27,78
Giagounidis 2002	normalizacja PLT > 30 dni	12	5	41,67
Hlusi 2009	PLT > 100 tys./mm ³	18 ^c	5	27,78
Jacoub 2004	PLT > 100 tys./mm ³ , > 3 mies.	11	9	81,82
Kapoor 2009	PLT > 100 tys./mm ³ ; odstawienie GKS	10	4	40,00
Kelly 2009	PLT > 100 tys./mm ³	11	3	27,27
Lalayanni 2010	bd	32	19	59,38
Lieb 2003	normalizacja PLT;	5	4	80,00
Medeot 2008	PLT > 100 tys./mm ³	26	14	53,85
Michel 2011	PLT ≥ 100 tys./mm ³	23	4	17,39
Minga 2009	bd	17	14	82,35
Montes-Gaisan 2009	PLT > 100 tys./mm ³	17	12	70,58
Narang 2003	PLT > 100 tys./mm ³	6	4	66,67
Narat 2005	PLT > 150 tys./mm ³	6	4	66,67
Pasa 2009	PLT > 100 tys./mm ³	17	2	11,76
Patel 2006	PLT > 150 tys./mm ³	31	25	80,65
Penalver 2006	PLT > 100 tys./mm ³	89	41	46,07
Pepperell 2009	PLT > 150 tys./mm ³	20 ^d	14	70,00
Perera 2010	PLT > 150 tys./mm ³	9	7	77,78
Perrotta 1999	bd	8	6	75,00
Raptis 2009	bd	5	1	20,00
Saleh 2000	PLT > 150 tys./mm ³	13	1	7,69
Sanal 2004	PLT > 150 tys./mm ³	15	10	66,67
Santoro 2006	PLT > 150 tys./mm ³	14	2	14,29
Schweizer 2007	PLT > 100 tys./mm ³	14	7	50,00
Shanafelt 2003	PLT > 100 tys./mm ³	12	5	41,67

Badanie	Definicja odpowiedzi całkowitej	N	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Tanaka 2006	w remisji > 1 rok	5	3	60,00
Wang 2005	PLT > 150 tys./mm ³	9	8	88,89
Zaja 2003	PLT > 100 tys./mm ³ ; odstawienie GKS	15	6	40,00
Zaja 2005	PLT > 100 tys./mm ³	37	20	54,05
Zaja 2010	PLT ≥ 100 tys./mm ³ , odstawienie GKS	48	19	39,50
Zalzaleh 2004	PLT > 100 tys./mm ³	10	2	20,00
Zwaginga 2010	PLT > 150 tys./mm ³	35/35 ^e	7/5	20,00/14,00

a – 24 pacjentom podano 29 kursów leczenia, stąd N = 29; b – w badaniu brało udział 35 pacjentów, ale 4 z nich było leczonych 2-krotnie, stąd w przyjęto N = 39; c – w badaniu brało udział 16 pacjentów, 2 z nich było leczonych 2-krotnie; d – w badaniu brało udział 10 pacjentów, 5 z nich podano powtórnie kilka kursów leczenia, łącznie 20, dlatego N = 20; e – dwa schematy leczenia, odpowiednio 375 mg/m² i.v. przez 4 tygodnie, 375 mg/m² i.v. przez 2 lub 4 tygodnie; f – wyniki były dostępne dla 13 z 14 pacjentów

4.3. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi oceniany był w 22 badaniach nRCT bez grupy kontrolnej, w których uczestniczyło łącznie 587 pacjentów (Tabela 3). Osiem z nich było badaniami retrospektywnymi (Braendstrup 2005, Kapoor 2009, Narat 2005, Okeeffe 2011, Penalver 2006, Perrotta 1999, Sanal 2004, Schweizer 2007), tylko 3 charakteryzowały się konsekwentnym doborem próby (Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Papperell 2009). Czas trwania badań wahał się w granicach od 26 tyg. (mediana) do 242 tyg. (mediana). W większości badań włączonych do analizy tego punktu końcowego rytuksymab podawany był dożylnie w dawce 375 mg/m²/tyg. Jedynie w 2 badaniach stosowano niższą dawkę, 100 mg/m²/tyg (Kapoor 2009, Pepperell 2009).

W większości badań oceniano czas trwania odpowiedzi sumarycznej, definiowanej jako CR + PR lub CR + PR + MR. W 7 badaniach (Ahn 2005, Braendstrup 2005, Case 2005, Cooper 2004, Garcia-Chavez 2007, Lalayanni 2010, Okeeffe 2011) analizowano czas trwania odpowiedzi całkowitej (CR).

W jednym badaniu (Ahn 2005) wynik dostępny były wyłącznie w postaci średniego czasu trwania odpowiedzi całkowitej, który wynosił 17 miesięcy (zakres: 6–29). W pozostałych badaniach wyniki przedstawiono w postaci mediany bądź w formie, która umożliwia jej obliczenie. Ze względu na niewielkie liczebności prób, w niniejszej analizie wyniki przedstawiono wyłącznie w formie mediany.

W badaniu Okeeffe 2011 zamieszczono jedynie informacje o odsetku pacjentów, u których odpowiedź na leczenie (PLT > 50 tys./mm³) trwała przez: 12 miesięcy od zakończenia podawania RTX (46,8%; 37 z 79 pacjentów dla których były dostępne dane), 24 miesiące od zakończenia podawania RTX

(39,6%; 25 z 63 pacjentów) oraz 36 miesięcy od zakończenia podawania RTX (37,5%; 15 z 40 pacjentów).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 2 do 54 miesięcy w zależności od badania, natomiast po wykluczeniu z analizy małych badań ($N < 20$) mediana wahała się od 3 do 49 miesięcy (Tabela 3).

Tabela 3.
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem

Badanie	N	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria rozpoznania odpowiedzi	Mediana czasu trwania odpowiedzi [miesiące] (zakres)
Alasfoor 2009	14	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT < 50 tys./mm ³ i brak konieczności leczenia PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	12,5 (2; 19)
Aleem 2010	29 ^a	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	3,25 (0,25; 55)
Braendstrup 2005	39 ^b	CR	PLT > 100 tys./mm ³	17 (1,9; 29,4)
Case 2005	22	CR	PLT > 150 tys./mm ³	>29 (12; 48)
Cooper 2004	57	CR	PLT > 150 tys./mm ³	18 (6;41)
Dungarwalla 2005	17	OR	bd	25,8 (4; 66)
Garcia-Chavez 2007	18	CR	PLT > 100 tys./mm ³	54 (15; 93)
Giagounidis 2002	12	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT > 30 tys./mm ³ przez 10–30 dni PR: PLT > 30 tys./mm ³ przez > 30 dni CR: normalizacja PLT > 30 dni	>10,7 (6,1; 15,2)
Kapoor 2009	10	OR	PR: PLT > 50 tys./mm ³ , odstawienie GKS CR: PLT > 100 tys./mm ³ , odstawienie GKS	2,5 (1; 8)
Lalayanni 2010	32	CR	bd	39 (24; 55)
Medeot 2008	26	OR (PR + CR)	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	49 (8;69)
Narang 2003	6	bd	bd	20 (12;40)
Narat 2005	6	OR (PR + CR)	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	7 (2; 18,5)
Penalver 2006	89	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	9 (2; 42)

Badanie	N	Rodzaj odpowiedzi	Kryteria rozpoznania odpowiedzi	Mediana czasu trwania odpowiedzi [miesiące] (zakres)
Pepperell 2009	20 ^c	OR	PLT > 50 tys./mm ³	12 (3; 34)
Perrotta 1999	8	OR	bd	>3 (1; 14)
Saleh 2000	13	OR (CR + PR)	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	6 (3; 6)
Sanal 2004	15	OR (PR + CR)	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	7,2 (1,8; 35)
Schweizer 2007	14	OR (PR + CR)	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	1,86 (0,33; 36)
Wang 2005	9	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT > 20 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	>15 (4; 30)
Zaja 2003	15	OR (MR + PR + CR)	MR: PLT > 30 tys./mm ³ , odstawienie GKS PR: PLT > 50 tys./mm ³ , odstawienie GKS CR: PLT > 100 tys./mm ³ , odstawienie GKS	4,5 (2; 16)

a – 24 pacjentom podano 29 kursów leczenia, stąd N = 29; b – w badaniu brało udział 35 pacjentów, ale 4 z nich było leczonych 2-krotnie, stąd w przyjęto N = 39; c – w badaniu brało udział 10 pacjentów, 5 z nich podano powtórnie kilka kursów leczenia, łącznie 20, dlatego N = 20.

4.4. Czas do uzyskania odpowiedzi

Czas do uzyskania odpowiedzi oceniany był w 14 badaniach włączonych do analizy (Tabela 4). Trzy z nich były badaniami retrospektywnymi (Braendstrup 2005, Narat 2005, Schweizer 2007), 2 charakteryzowały się konsekwentnym doбором próby (Garcia-Chavez 2007, Zaja 2010). Obejmowały one 315 pacjentów. W większości badań włączonych do analizy tego punktu końcowego rytuksymab podawany był dożylnie w dawce 375 mg/m²/tyg. Jedynie w dwóch badaniach stosowano niższe dawki, wynoszące od 50 do 100 mg/m²/tyg. (Saleh 2000, Zaja 2008).

W badaniach podano, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wahała się w granicach od 1 do 14 tygodni (Tabela 4).

Tabela 4.
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem

Badanie	N	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi [tygodnie] (zakres)
Aleem 2010	29 ^a	3 (1; 20)

Badanie	N	Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi [tygodnie] (zakres)
Braendstrup 2005	39 ^b	bd (1; 8)
Cooper 2004	57	3,5 (1; 19)
Dong 2011	14	2 (0,4; 4)
Garcia-Chavez 2005	14	bd (4,32)
Garcia-Chavez 2007	18	14 (4; 32)
Hlusi 2009	18 ^c	3,6 ^d (bd)
Montes-Gaisan 2009	17	4 (1; 8)
Narat 2005	6	4 (4; 12)
Pasa 2009	17	11 (2; 13)
Perera 2010	9	4 (1; 12)
Schweizer 2007	14	2 (1; 4)
Zaja 2003	15	1 (1; 4)
Zaja 2010	48	5 (1; 16)

a – 24 pacjentom podano 29 kursów leczenia, stąd N = 29; b – w badaniu brało udział 35 pacjentów, ale 4 z nich było leczonych 2x, stąd w analizach za N przyjęto liczbę 39; c – w badaniu brało udział 16 pacjentów, 2 z nich było leczonych 2-krotnie; d – średnia.

4.5. Nawroty

Odsetek pacjentów z nawrotami oceniano w 23 badaniach włączonych do analizy (Tabela 5). Siedem z nich było badaniami retrospektywnymi (Dierickx 2009, Montes-Gaisan 2009, Narat 2005, Penelver 2006, Perera 2010, Schweizer 2007, Shanfelt 2003), pozostałe były prospektywne. Okres obserwacji wahał się w granicach 26–242 tyg. Rytuksymab podawany był dożylnie w dawce 375 mg/m²/tyg., jedynie w badaniu Zaja 2010 stosowano 100 mg/m²/tyg.

W badaniach brało udział 384 pacjentów. U 130 z nich (33,85%) wystąpił nawrót choroby. Odsetek pacjentów z nawrotami w zależności od badania wahał się w granicach od 7,14% do 55%. Najwyższy odsetek nawrotów zanotowano w badaniu Zaja 2010, w którym pacjenci obserwowani byli przez 72 tygodnie (mediana). Duże rozbieżności w wynikach są spowodowane w głównej mierze niewielkimi liczebnościami pacjentów poddanych obserwacji. Średnia wyznaczona na podstawie 6 największych badań (Cooper 2004, Dierickx 2009, Patel 2006, Penelver 2006, Zaja 2005, Zaja 2010) wskazuje, że odsetek pacjentów z nawrotami wynosił 41,54%.

Nawroty miały miejsce pomiędzy 21. dniem a 66. miesiącem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (Tabela 5).

Tabela 5.
Odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót w grupie rytuksymabu

Badanie	N	n	% pacjentów z nawrotem	Uwagi
Alasfoor 2009	13	4	30,77	x
Biondo 2010	10	2	20,00	nawroty do 3. mies. od zakończenia terapii
Case 2005	13	1	7,69	nawrót po 12 mies.
Cooper 2004	31	13	41,94	nawrót: po 10 mies. (mediana dla 11 pacjentów z PR); w 32. i 52. tyg. dla 2 pacjentów z CR
Dierickx 2009	28	11	39,28	bd
Dungarwalla 2005	9	1	11,11	bd
Garcia-Chavez 2005	14	3	21,43	nawroty do 6. miesiąca od uzyskania odp.
Garcia-Chavez 2007	14	1	7,14	nawrót po 22 mies.
Giagounidis 2002	9	2	22,22	nawroty po 21 i 183 dniach
Medeot 2008	18	9	50	nawroty pomiędzy 8. a 66. mies.
Montes-Gaisan 2009	17	4	28	nawroty po 12 mies. od zakończenia terapii
Narang 2003	5	1	20	nawrót w ciągu 8 mies.
Narat 2005	5	2	40	nawroty w ciągu 2 mies.
Patel 2006	31	14	45,16	nawroty w ciągu 36 mies.
Penelver 2006	49	18	36,73	< 19 mies.
Perera 2010	17	5	29,41	nawroty w 3 tyg.(1) oraz w 1–9 mies. (4)
Santoro 2006	7	2	28,57	nawroty w 5. i 18. mies.
Schweizer 2007	9	4	44,44	pomiędzy 1. a 3. tygodniem
Shanfelt 2003	12	1	8,33	nawrót po 1 mies. od zakończenia terapii
Wang 2005	9	4	44,44	nawroty między 8. a 18. mies.
Zaja 2003	8	3	37,50	nawroty w ciągu 4–16 mies.
Zaja 2005	27	9	33,33	x
Zaja 2010	29	16	55	bd

4.6. Działania niepożądane ogółem

Do analizy bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu włączono 55 badań (Tabela 6), obejmujących 849 pacjentów. Spośród nich 20 to badania obejmujące mniej niż 5 pacjentów i włączone jedynie do

analizy bezpieczeństwa (serie i opisy pojedynczych przypadków). Badania retrospektywne stanowiło 14 badań (Aleem 2010, Braendstrup 2005, Cervinek 2010, Dierickx 2009, Jacoub 2004, Hlusi 2009, Lalayanni 2010, Montes-Gaisan 2009, Penalver 2006, Pepperell 2009, Perera 2009, Perrotta 1999, Raptis 2009, Schweizer 2007), 4 natomiast charakteryzowały się konsekwentnym doborem próby (Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Pepperell 2009, Zaja 2010). Mediana okresu obserwacji wahała się od 13 tyg. w badaniu Scheinberg 2006 do 242 tyg. (zakres: 167–330) w badaniu Medeot 2008.

W badaniu Saleh 2000 podano jedynie, że działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 1/3 pacjentów. W badaniach Braendstrup 2005 dane na temat wystąpienia działań niepożądanych zaprezentowane zostały w sposób uniemożliwiający określenie odsetka pacjentów, u których takie zdarzenia wystąpiły.

Na podstawie pozostałych prac ustalono, że spośród 842 pacjentów działania niepożądane ogółem wystąpiły u 118 poddanych leczeniu rytuksymabem, co stanowi 14,01%. Podobny odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi (16,61%) odnotowano w analizie uwzględniającej jedynie badania obejmujące co najmniej 20 chorych.

Informacje na temat działań niepożądanych zaobserwowanych w pozostałych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w grupie rytuksymabu

Badania	N	n	% pacjentów	Szczegóły
Ahn 2005	12	0	0	bd
Alasfoor 2009	14	5	35,71	związane z infuzją (zwężenie górnych dróg oddechowych i krótki oddech) (3); trombocytoza (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich) (1); atak kloniczno-toniczny (1); sepsa (1)
Aleem 2010	24 ^a	7	29	związane z infuzją i później (przemijające niedociśnienie, gorączka, kołatanie serca, wysypka)
Biondo 2010	10	1	10	1 przypadek schorzenia grypopodobnego
Braendstrup 2005	39	bd	nd	zawroty głowy, tachykardia, niedociśnienie, gwałtowne zaczerwienienie, reakcja anafilaktyczna, niepokój ruchowy, obrzęk dłoni i stóp, wysypka, skrócje mięśni nóg, biegunka
Case 2005	22	6	27,27	łagodne, związane z I infuzją
Cervinek 2010	36	bd	bd	bd
Cooper 2004	57	33	57,89	grade III (skurcz oskrzeli) (1); inne związane z infuzją grade I i II (gorączka i dreszcze)
D'arena 2003	1	0	0	nd
D'Arena 2008	3	3	100	minimalne, związane z infuzją
de Roux Serratrice	1	0	0	nd

Badania	N	n	% pacjentów	Szczegóły
2002				
Delgado 2002	4	2	50	łagodne związane z infuzją
Del Prete 2010	1	1	100	gorączka, bolesność, zapalenie wątroby
Diwakar 2010	2	2	100	zwiększona częstość infekcji zatok, ucha i dolnych dróg oddechowych wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>H. parainfluenzae</i> (1), zapalenie płuc, ostra hipogammaglobulinemia, postępująca limfopenia i neutrofilia, biegunka i ostra niewydolność wątroby zakończona zgonem (1)
Dierickx 2009	40 ^b	bd	bd	bd
Hangaishi 2010	2	0	0	nd
Hlusi 2009	16 ^b	2	13	zawał mięśnia sercowego (1), ropień mózgu (1)
Garcia-Chavez 2007	18	8	44,44	gorączka, dreszcze, problemy z układem oddechowym,
Giagounidis 2002	12	5	41,67	gorączka, dreszcze, nudności, zawroty głowy (8 zdarzeń grade 1); trombocytoza grade II
Grossi 2000	3	0	0	nd
Jaso 2010	1	1	100	zespół Guillain-Barré (1)
Jacoub 2004	10	3	30	związane z infuzją, ból głowy i zmęczenie
Kapoor 2009	10	bd	bd	związane z infuzją (bd dot. liczby)
Lalayanni 2004	4	1	25	zapalenie płuc, ropień wątroby
Lalayanni 2010	32	0	0	nd
Le Guenzo 2011	1	1	100	gorączka, ostre rozproszone bóle stawów, pokrzywkowa plamista wysypka, rumień dłoni i plamica (1)
Medeot 2008	26	2	7,69	związane z infuzją (nudności, wymioty, pokrzywka); ciężkie AE – choroba posurowicza
Medeot 2008^a	18	1	5,56	półpasiec
Minga 2009	17 ^c	0	0	nd
Mow 1999	1	1	100,00	zator tętnicy płucnej
Montes-Gaisan 2009	17	0	0	nd
Mumoli 2011	1	1	100	złe samopoczucie, biegunka, pęcherzykowa wysypka na twarzy (zw. z zakażeniem wirusem opryszczki pospolitej), niedowład połowiczny, udar niedokrwienny, śpiączka, zakrzepica żył głębokich, zgon
Narang 2003	6	1	16,67	zapalenie płuc

Badania	N	n	% pacjentów	Szczegóły
Pasa 2009	17	6	35,29	łagodne do umiarkowane AE związane z infuzją (gorączka, dreszcze, wysypka, ból mięśni, tachykardia)
Penalver 2006	89	2	2,25	gorączka, wysypka
Pepperell 2009	20 ^d	4	20	związane z infuzją (w trakcie 4 cykli z 20)
Perera 2010	9 ^b	0	0	nd
Perrotta 1999	8	0	0	nd
Protopapadakis 2009	1	1	100	gorączka, kaszel, duszność
Raptis 2009	5	bd	bd	bd
Riksen 2003	1	0	0	nd
Rosenthal 2001	2	1	50,00	obustronne bakteryjne zapalenie płuc
Russo	4	0	0	nd
Santoro 2006	14	3	21,43	grudkowo-złuszczające zapalenie skóry (1); gorączka (2)
Schweizer 2007	14	0	0	nd
Stubgen 2010	1	1	100	uszkodzenia centralnego systemu nerwowego (demielinizacja o podłożu zapalnym)
Swords 2004	1	1	100,00	śródmiażdżowe zapalenie płuc
Tanaka 2006	5	1	20,00	zespół nerczycowy związany z toczeniem rumieniowatym układowym
Thude 2004	1	0	0	nd
Wang 2005	9	4	44,44	świąd, obkurczenie górnych dróg oddechowych, pokrzywka, ból głowy, ból w klatce piersiowej, choroba posurowicza, początki neutropenii
Zaja 2003	15	1	6,67	związane z infuzją, nudności, wymioty, pokrzywka
Zaja 2005	37	2	5,41	choroba posurowicza
Zaja 2010	48	3	6	łagodne, związane z infuzją (dreszcze) (2), śródmiażdżowe zapalenie płuc (1)
Zalzaleh 2004	10	1	10,00	łagodna reakcja alergiczna
Zwaginga 2010	70	bd	bd	bd

a – 19 pacjentów z pierwotną ITP; b – pierwotna i wtórna ITP; c – populacja mieszana (ITP n = 15); d – liczba cykli leczenia.

4.7. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane oceniano w 33 pracach obejmujących łącznie 551 pacjentów (Tabela 7). W 24 badaniach obserwacje prowadzono w sposób prospektywny, 4 charakteryzowały się konsekwentnym doбором próby (Garcia-Chavez 2007, Medeot 2008, Pepperell 2009, Zaja 2010). W 26 badaniach nie stwierdzono żadnego ciężkiego działania niepożądanego. W pozostałych 7 pracach, dotyczących w sumie 132 pacjentów, ciężkie działania niepożądane odnotowano u 10 z nich. Ogółem, w badaniach włączonych do analizy tego punktu końcowego, ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 1,81% pacjentów (10/551).

Tabela 7.
Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie rytuksymabu

Badania	N	n	% pacjentów	Szczegóły
Alasfoor 2009	14	3	21,43	trombocytoza (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich) (1); atak kloniczno-toniczny (1); sepsa (1)
Aleem 2010	29	0	0	nd
Biondo 2010	10	0	0	nd
Case	22	0	0	nd
Cooper 2004	57	1	1,75	skurcz oskrzeli
D'arena 2003	1	0	0	nd
D'Arena 2008	3	0	0	nd
de Roux serratrice 2002	1	0	0	nd
Dong 2011	14	0	0	nd
Garcia-Chavez 2007	18	0	0	nd
Giagounidis 2002	12	1	8,33	meningokokowe zapalenie opon mózgowych
Grossi 2000	3	0	0	nd
Hlusi 2009	18	2	11,11	zawał mięśnia sercowego (1), ropień mózgu (1)
Jacoub 2004	10	0	0	nd
Jaso 2010	1	1	100	zespół Guillaina i Barr
Kapoor 2009	10	0	0	nd
Lalayanni 2004	4	1	25	poważne infekcje (2 epizody u jednego pacjenta)
Medeot 2008	26	1	3,85	choroba posurowicza
Minga 2009	17	0	0	nd
Montes-Gaisan 2009	17	0	0	nd

Badania	N	n	% pacjentów	Szczegóły
Narat 2005	6	0	0	nd
Pasa 2009	17	0	0	nd
Patel 2006	31	0	0	nd
Penalver 2006	89	0	0	nd
Pepperell 2009	20	0	0	nd
Perera 2010	9	0	0	nd
Riksen 2003	1	0	0	nd
Rosenthal	2	0	0	nd
Russo 2000	4	0	0	nd
Saleh 2000	13	0	0	nd
Schweizer 2007	14	0	0	nd
Zaja 2010	48	0	0	nd
Zalzaleh 2004	10	0	0	nd

4.8. Zgony

Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa obejmowała łącznie 907 pacjentów (Tabela 8). Dane dotyczące zgonów raportowano w 11 badaniach (269 pacjentów) włączonych do analizy (Aleem 2010, Braendstrup 2005, Dierickx 2009, Jacoub 2004, Lalayanni 2004, Lieb 2003, Montero 2005, Okeeffe 2011, Schweizer 2007, Shanafelt 2003, Zalzaleh 2004), w których stwierdzono 17 zgonów, co stanowi niespełna 7%, wartość ta jednak może być zawyżona i może nie odzwierciedlać rzeczywistego ryzyka zgonu w populacji leczonej rytuksymabem. Wynika to zapewne z niepełnego raportowania danych odnośnie śmiertelności w pozostałych badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa. Przyjmując, że w pozostałych badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych zgonów, wskaźnik śmiertelności oszacowano na poziomie 1,74%.

Cztery zgony nastąpiły w pierwszych 3 tyg. od rozpoczęcia podawania rytuksymabu, 1 przypadek zanotowano po 4 tygodniach od zakończenia podawania RTX, 2 przypadki śmiertelne odnotowano po ponad 3 miesiącach od zakończenia leczenia, natomiast kolejne 3 po odpowiednio 15, 18 i 24 miesiącach od otrzymania ostatniej dawki leku (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek zgonów w grupie rytuksymabu

Badanie	N	n	%	Okres obserwacji [tyg.]	Uwagi
Aleem 2010	24	3	12,5	bd	niewydolność nerek (1), zgon po 24 miesiącach od otrzymania ostatniej dawki RTX; progresja przewlekłej białaczki limfatycznej (2), zgony po odpowiednio 15 i 18 miesiącach od otrzymania ostatniej dawki RTX
Braendstrup 2005	35	2	5,71	130	niewydolność oddechowa (1), zapalenie płuc (1); zgony odpowiednio po 6 dniach od otrzymania RTX i 13 tyg. po otrzymaniu ostatniej dawki RTX
Dierickx 2009	40	3	7,5	bd	zgony związane z powikłaniami infekcyjnymi (3)
Jacoub 2004	8	1	12,5	bd	na skutek uszkodzenia wątroby, co najmniej 3 mies. po ostatniej dawce RTX
Lalayanni 2004	4	1	25	bd	CR po 4 mies. leczenia; pacjent zmarł na zator tętnicy płucnej, 2 dni po chirurgicznym osuszaniu ropnia wątroby
Lieb 2003	5	1	20	154	zgon na skutek infekcji, co najmniej 5 mies. po ostatniej dawce RTX
Montero 2005	1	1	100	3	3 tyg. po pierwszej infuzji RTX
Okeeffe 2011	116	1	1	16	4 tyg. po zakończeniu podawania RXT
Schweizer 2007	14	1	7,14	160	nieznana przyczyna (1); zgon po ok. 2 mies. od rozpoczęcia leczenia RTX
Shanafelt 2003	12	3	25	52	krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym (1), komplikacje związane z krwotokiem (1), nieznana przyczyna (1); wszystkie zgony w czasie 3 tyg. od rozpoczęcia leczenia RTX.
Zalzaleh 2004	10	0	0	34	x

5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W WARSTWACH W ZALEŻNOSCI OD PRZEBYTEJ SPLENEKTOMII

5.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Aleem 2010 podano wyniki dotyczące odpowiedzi sumarycznej (MR + PR + CR), natomiast w pozostałych 3 badaniach (Cervinek 2010, Dierickx 2009, Perera 2010) przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi całkowitej. Dodatkowo w 2 badaniach (Cervinek 2010, Perera 2010) zawarto wyniki dla odpowiedzi sumarycznej (PR + CR).

W badaniu Aleem 2010 po podaniu rytuksymabu odpowiedź na leczenie, definiowaną jako odpowiedź sumaryczną (MR + PR + CR), uzyskano u 36% pacjentów poddanych splenektomii oraz u 69% chorych, których nie poddano temu zabiegowi (Tabela 9).

W badaniu Cervinek 2010 odpowiedź całkowitą po podaniu rytuksymabu uzyskano u 24% pacjentów, którzy przebyli zabieg splenektomii, oraz 32% pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegu usunięcia śledziony (Tabela 9). Dla odpowiedzi sumarycznej (PR + CR) różnica w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie pomiędzy grupami chorych z zachowaną i usuniętą śledzioną wynosiła 9% (odpowiednio 59% i 68%) i nie była istotna statystycznie.

W badaniach Dierickx 2009 i Perera 2010 odpowiedź całkowitą uzyskało odpowiednio 58% i 100% osób poddanych splenektomii oraz odpowiednio 72% i 50% osób z zachowaną śledzioną. W badaniu Perera 2010 odpowiedź sumaryczną uzyskało 100% osób w obu grupach (Tabela 9).

We wszystkich badaniach, z wyjątkiem najmniej licznego (Perera 2010), odpowiedź na leczenie częściej uzyskiwali chorzy, u których nie przeprowadzono zabiegu splenektomii. Jednak z uwagi na niewielkie liczebności prób oraz różnice w definicjach odpowiedzi, uzyskane wyniki obarczone są niepewnością.

Tabela 9.
Zestawienie wyników badań dla rytuksymabu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii

Badanie	Kryteria rozpoznania odpowiedzi częściowej, całkowitej i minimalnej	Definicja odpowiedzi	Splenektomia		Bez splenektomii	
			Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią	Liczba pacjentów z odpowiedzią	% pacjentów z odpowiedzią
Aleem 2010	MR: PLT > 30 tys./mm ³ PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 100 tys./mm ³	OS (MR + PR + CR)	4/11	36	9/13	69
Cervinek 2010	bd	CR	4/17	24	6/19	32
		PR + CR	10/17	59	13/19	68
Dierickx 2009	CR: PLT > 100 tys./mm ³ i odstąpienie ISS	CR	17/29	58	8/11	72
Perera 2010	PR: PLT > 50 tys./mm ³ CR: PLT > 150 tys./mm ³	PR + CR	5/5	100	4/4	100
		CR	5/5	100	2/4	50

* dokładne definicje punktów końcowych zamieszczono w rozdz. 4.1.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W 48 badaniach raportowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z wlewem (Tabela 10). Najczęściej występowały: gorączka, dreszcze, łagodna reakcja anafilaktyczna, wysypka, nudności, wymioty i trudności z oddychaniem. Szczegółową analizę bezpieczeństwa dla rytuksymabu przedstawiono poniżej (Tabela 10). Ponadto opisywano pojedyncze przypadki reakcji alergicznej po podaniu RTX, w tym jeden powikłany zespołem zaburzeń oddychania, zakończony zgonem. U jednej pacjentki 2 tygodnie po zakończeniu terapii RTX stwierdzono śródmiąższowe zapalenie płuc. Zdarzenia takie opisywano już wcześniej u pacjentów leczonych RTX z powodu innych chorób.

Tabela 10.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w grupie rytuksymabu, z podziałem na występujące w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu

Badania	N	n	%	W okresie leczenia	W okresie obserwacji
Alasfoor 2009	14	5	35,71	związane z infuzją (zwięźenie górnych dróg oddechowych i krótki oddech) (3) trombocytoza (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich) (1); sepsa (1)	atak kloniczno-toniczny (1);
Aleem 2010	29 ^a	7	24	związane z infuzją i później (przemijające niedociśnienie, gorączka, kołatanie serca, wysypka)	
Biondo 2010	10	1	10	1 przypadek schorzenia grypopodobnego	
Braendstrup 2005	39	12	30,77	związane z infuzją (zawroty głowy, tachykardia, niedociśnienie, gwałtowne zaczerwienienie, reakcja anafilaktyczna, niepokój ruchowy, obrzęk dłoni i stóp, wysypka, skróćce mięśni nóg, biegunka)	-
Case 2005	22	6	27,27	związane z 1. infuzją (łagodne)	-
Cervinek 2010	36	bd	bd	bd	
Cooper 2004	57	33	57,89	skurcz oskrzeli (grade III) (1); związane z infuzją (gorączka i dreszcze)	-
D'Arena 2008	3	3	100	związane z infuzją (minimalne)	-
Delgado 2002	4	1	25	związane z infuzją (łagodne)	-
Del Prete 2010	1	1	100	gorączka, bolesność	zapalenie wątroby
Diwakar 2010	2	2	100	-	zwiększona częstość infekcji zatok, ucha i dolnych dróg oddechowych

Badania	N	n	%	W okresie leczenia	W okresie obserwacji
					wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> i <i>H. parainfluenzae</i> (n = 1), zapalenie płuc, ostra hipogammaglobulinemia, postępująca limfopenia i neutrofilia, biegunka i ostra niewydolność wątroby zakończona zgonem (n = 1)
Dierickx 2009	40 ^d	bd	bd	bd	
Hangaishi 2010	2	0	0	nie zaobserwowano	-
Hlusi 2009	18 ^b	2	11	zawał mięśnia sercowego (n = 1), ropień mózgu (n = 1)	-
Garcia-Chavez 2007	18	8	44,44	związane z infuzją (gorączka, dreszcze, problemy z układem oddechowym)	-
Giagounidis 2002	12	5	41,67	związane z infuzją (gorączka, dreszcze, nudności, zawroty głowy; 8 zdarzeń); trombocytoza (grade II)	-
Jacoub 2004	10	3	30	związane z infuzją (ból głowy i zmęczenie)	-
Jaso 2010	1	1	100	-	Zespół Guillain-Barré (n = 1)
Kapoor 2009	10	bd	bd	związane z infuzją (bd dot. liczby)	-
Lalayanni 2004	4	1	25		zapalenie płuc, ropień wątroby
Lalayanni 2010	32	0	0	-	nie zaobserwowano
Le Guenno 2011	1	1	100	-	gorączka, ostre rozproszone bóle stawów, pokrzywkowa plamista wysypka, rumień dłoni, plamica (n = 1)
Medeot 2008	26	2	7,69	związane z infuzją (nudności, wymioty, pokrzywka); choroba posurowicza (ciężkie AE)	-
Medeot 2008	18	1	5,56		półpasiec
Minga 2009	17 ^c	0	0	nie zaobserwowano	
Montero 2005	1	1	100	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	-
Montes-Gaisan 2009	17	0	0	nie zaobserwowano	
Mow 1999	1	1	100		zator tętnicy płucnej
Mumoli 2011	1	1	100	-	złe samopoczucie, biegunka, pęcherzykowa wysypka na twarzy (zw. z zakażeniem wirusem

Badania	N	n	%	W okresie leczenia	W okresie obserwacji
					opryszczki pospolitej), niedowład połowiczny, udar niedokrwienny, śpiączka, zakrzepica żył głębokich, zgon
Narang 2003	6	1	16,67		zapalenie płuc
Pasa 2009	17	6	35,29	związane z infuzją (gorączka, dreszcze, wysypka, ból mięśni, tachykardia; łagodne do umiarkowanych)	-
Penalver 2006	89	2	2,25	związane z infuzją (gorączka, wysypka)	-
Pepperell 2009	20 ^d	4	20	związane z infuzją (w trakcie 4 kursów)	-
Perera 2010	9 ^b	0	0	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano
Protopapadakis 2009	1	1	100	-	gorączka, kaszel, duszność
Raptis 2009	5	bd	bd	bd	
Rosenthal 2001	2	2	100	obustronne bakteryjne zapalenie płuc	-
Santoro 2006	14	3	21,43	grudkowo-żłuszczące zapalenie skóry (1); gorączka (2)	
Stubgen 2010	1	1	100	-	
Swords 2004	1	1	100		śródmiażdżowe zapalenie płuc
Tanaka 2006	5	1	20		zespół nerczycowy związany z toczniem rumieniowatym układowym
Wang 2005	9	4	44,44	związane z infuzją (świąd, obkurczenie górnych dróg oddechowych, pokrzywka, ból głowy, ból w klatce piersiowej, choroba posurowicza); początki neutropenii	-
Zaja 2003	15	1	6,67	związane z infuzją (nudności, wymioty, pokrzywka)	-
Zaja 2005	37	2	5,41	choroba posurowicza	-
Zaja 2010	48	3	6	łagodne, związane z infuzją (dreszcze) (n = 2)	śródmiażdżowe zapalenie płuc (n = 1)
Zalzaleh 2004	10	1	10	związane z infuzją (łagodna reakcja alergiczna)	-
Zwaginga 2010	70	bd	bd	bd	

a – 19 pacjentów z pierwotną ITP; b – pierwotna i wtórna ITP; c – populacja mieszana (ITP n = 15); d – liczba cykli leczenia.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY I WNIOSKI KOŃCOWE

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu przewlekłej ITP. Zidentyfikowano natomiast 72 badania nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. Badania te cechowały się znaczną różnorodnością pod względem liczebności, okresu obserwacji, definicji niektórych punktów końcowych oraz jakości metodycznej. Również raportowane w nich wyniki były zróżnicowane, dlatego oprócz kumulacji wszystkich dostępnych badań przeprowadzono również analizę w warstwach, uwzględniając takie cechy jak wielkość badania, metodykę czy definicję punktu końcowego. Wyniki analiz w poszczególnych podgrupach były zbieżne z wynikami uzyskanymi z kumulacji wszystkich dostępnych badań. Można zatem przyjąć, że różnice pomiędzy wynikami badań dla rytuksymabu mają charakter losowy, a ich główną przyczyną jest mała liczebność próby. W związku z powyższym skumulowane wyniki wszystkich prac wydają się najlepiej odzwierciedlać rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo terapii rytuksymabem.

Na podstawie niskiej jakości badań nRCT wykazano, że rytuksymab pozwala uzyskać odpowiedź sumaryczną u niespełna 70% pacjentów, natomiast odpowiedź całkowitą stwierdzano u około 44% leczonych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wahała się od 2 do 54 miesięcy w zależności od badania, natomiast po wykluczeniu z analizy małych badań ($N < 20$) mediana wahała się od 3 do 49 miesięcy.

Działania niepożądane w trakcie terapii rytuksymabem odnotowano u 14% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane występowały u prawie 2% pacjentów. Ponadto sporadycznie obserwowano ciężkie reakcje uczuleniowe związane z podaniem rytuksymabu, które u części pacjentów prowadziły do zgonu.

Jakość odnalezionych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu należy ocenić jako niską przede wszystkim z uwagi na liczne i poważne ograniczenia metodyczne odnalezionych badań nierandomizowanych oraz brak potwierdzenia skuteczności w badaniach RCT.

Badania nRCT sugerują, że rytuksymab może być skuteczny w leczeniu przewlekłej ITP, aczkolwiek dotychczas nie zostało to potwierdzone w ramach dobrze zaprojektowanego badania z randomizacją.

Tabela 11.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla rytuksymabu

Punkt końcowy	Wynik	Liczba pacjentów (badań)	Okres obserwacji [tyg.]	Ocena wg GRADE
Odpowiedź na leczenie (sumaryczna)	66,40%	1055 (47)	26-242	niska
Odpowiedź na leczenie (całkowita)	44,38%	946 (45)	26-242	niska
Mediana czasu trwania odpowiedzi (zakres w mies.)	2–54	471 (21)	26-242	niska
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres w tyg.)	1–14	315 (14)	26-242	niska
Nawroty	33,85%	384 (23)	26-242	niska
Działania niepożądane	14,01%	842 (55)	13-242	niska
Ciężkie działania niepożądane	1,81%	551 (33)	26-242	niska
Zgony	1,74%	907 (56)	26-242	niska

8. SZCZEGÓŁOWE CHARAKTERYSTYKI BADAŃ I OCENA WIARYGODNOŚCI

8.1. Charakterystyki badań

Tabela 12.
Charakterystyka badania Ahn 2005

Ahn 2005 [5]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 12</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 43 (22–87)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 3/9</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 25%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17–124 (okres reemisji choroby)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> b.d.</p>
Komentarz	
Wyn ki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 13.
Charakterystyka badania Alasfoor 2009

Alasfoor 2009 [6]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • niewrażliwość na sterydoterapię • brak zgody na splenektomię • przeciwwskazanie do GKS i ISS • brak odpowiedzi na wszystkie znane terapie leczenia ITP (łącznie ze splenektomią) 	<ul style="list-style-type: none"> • małopłytkowość, jako następstwo chorób autoimmunologicznych, radioterapii, stosowania leków, białaczki, rozsianego wykrzepiania naczyniowego • splenomegalia • powiększenie węzłów chłonnych
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 14</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 34,5 (12–72)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 9/5</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 21</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, ISS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji średnia (zakres):</u> 84,5 tyg. (9–168)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>
Komentarz	
Do badania włączano również pacjentów z zespołem Evansa. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje toksyczne związane z infuzją, mogli przyjmować premedykację.	

Tabela 14.
Charakterystyka badania Aleem 2010

Aleem 2010	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 24</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 33 (14–70)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 8/16</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 46</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS 100%, IVIG 67%</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR, HCT i LPH</p>
Komentarz	
Populacja mieszana: n = 19 pierwotna ITP, n = 5 wtórna ITP. Włączano osoby w wieku < 16 lat.	

Tabela 15.
Charakterystyka badania Biondo 2010

Biondo 2010	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 10</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 40,5 (19,8–63,8)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/5</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 100 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.	

Tabela 16.
Charakterystyka badania Braendstrup 2005

Braendstrup 2005 [7]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 35 <u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 53 (17–82) <u>Płeć (M/K):</u> 17/18 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 46% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0 <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> IVIG, ISS, DAN, INF, PRED, DAP, AZA, DEX, AV, Wit. C, CsA, eradykacja <i>H. pylori</i>	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² /tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 126 tyg. <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
4 pacjentów było leczonych dwukrotnie, wobec tego liczba pomiarów wynosiła 39.	

Tabela 17.
Charakterystyka badania Brah 2012

Brah 2012 [8]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni w okresie 2005-2010 w największym francuskim ośrodku leczenia ITP 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 40</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 56 (20-87)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 10/30</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 15%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIg, Danazol, Disulone, inne</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. lub 1000 mg/m² co 2 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
27% pacjentów miało wtórną ITP. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów, którzy przeszli zabieg splenektomii (n = 6).	

Tabela 18.
Charakterystyka badania Case 2005

Case 2005 [9]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> niewrażliwość na standardowe leczenie PLT < 30 tys./mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> Bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 22</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 58 (24-83)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/17</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 91%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 205 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyn ki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 19.
Charakterystyka badania Cervinek 2010

Cervinek 2010	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 36 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd <u>Płeć (M/K):</u> bd <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 47 <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> bd <u>Dodatkowe informacje:</u> Bd
Komentarz	
Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.	

Tabela 20.
Charakterystyka badania Cooper 2004

Cooper 2004 [10]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 57 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 46 (21–79) <u>Płeć (M/K):</u> 18/39 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 54% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0 <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PAR, LPH	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² /tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> PRED, IVIG <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 34–763 tyg. <u>Dodatkowe informacje:</u> Bd
Komentarz	
Wstępne dane dla 34 pacjentów z tego badania zostały opublikowane w pracy Stasi 2002.	

Tabela 21.
Charakterystyka badania Dierickx 2007

Dierickx 2007 [11]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
na podstawie rejestru belgijskiego centrum hematologicznego, wieloośrodkowe, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 31</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> Bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 22.
Charakterystyka badania Dierickx 2009

Dierickx 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
na podstawie rejestru belgijskiego centrum hematologicznego, wieloośrodkowe, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 40</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 43 (9–86)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 22/18</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 72,5</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> Bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg. lub inna dawka</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Pacjenci z pierwotną (n = 28) i wtórną (n = 12) ITP. Włączano także pacjentów w wieku < 16 lat.	

Tabela 23.
Charakterystyka badania Dong 2011

Dong 2011 [12]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • ITP oporna na GKS 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 14 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 49 (19-61) <u>Płeć (M/K):</u> 6/8 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> rekombinowana ludzka trombopoetyna <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> bd <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
W sytuacji, gdy poziom płytek > 50 tys./mm ³ przerywano podawanie rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny	

Tabela 24.
Charakterystyka badania Dungerwalla 2005

Dungerwalla 2005 [13]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 17 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd <u>Płeć (M/K):</u> bd <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 41% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 111 (17–283) tyg. <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
Wyn ki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 25.
Charakterystyka badania Garcia-Chavez 2005

Garcia-Chavez 2005 [14]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 14</p> <p><u>Wiek pacjentów (zakres):</u> 17–70</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 100%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji (zakres):</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja LPH</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 26
Charakterystyka badania Garcia-Chavez 2007

Garcia-Chavez 2007 [15]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 18</p> <p><u>Czas trwania ITP średnia (zakres):</u> 101 mies. (26–348)</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana + zakres):</u> 43,5 (17–70)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 1/17</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 83%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 11</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PRED, AZA, AV, GKS, DAN, IVIG, INF</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 26 mies. (12–59)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>

Tabela 27
Charakterystyka badania Giagounidis 2002

Giagounidis 2002 [16]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> niewrażliwość na leczenie GKS PLT < 20 tys/mm³ przeciwwskazania do sterydoterapii (np. niekontrolowana cukrzyca, ciężkie infekcje) pacjenci wymagający leczenia niebezpiecznie wysokimi dawkami GKS 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 12</p> <p><u>Wiek pacjentów (zakres):</u> (28–71)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/7</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 92%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> DEX, PAR, LPH, IVIG, VA, CFF, RIB, MFF, eradykacja H. pylori</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 9,5 mies. (6–15)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> niepełny cykl (n = 2) premedykacja LPH, PAR i DEX</p>

Tabela 28.
Charakterystyka badania Hlusi 2009

Hlusi 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> bd 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 16</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 50</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Populacja mieszana: n = 10 pierwotna ITP, n = 6 wtórna ITP.	

Tabela 29
Charakterystyka badania Jacoub 2004

Jacoub 2004 [17]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 11 <u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 2,8 lat (1 mies. – 17 lat) <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 44 (20–79) <u>Płeć (M/K):</u> 5/6 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 55 <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, AV, DAN, ISS	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> bd <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji. W analizie uwzględniono 2 pacjentów z ES oraz 3 pacjentów z wtórną ITP.	

Tabela 30.
Charakterystyka badania Kapoor 2009

Kapoor 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 10 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd <u>Płeć (M/K):</u> bd <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 20 <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 100 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> Minimum 3 miesiące <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
Populacja badana wynosi n = 15, jednak wyniki są dostępne dla n = 10 (tyle osób zakończyło przynajmniej 3 mies. follow-up). Pacjenci w wieku powyżej 15 r.ż. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.	

Tabela 31
Charakterystyka badania Kelly 2009

Kelly 2009 [18]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 11</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia:</u> 50</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/6</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie listu do redakcji.	

Tabela 32
Charakterystyka badania Lieb 2003

Lieb 2003 [19]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
seria przypadków	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 5</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 58 (30–79)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 3/2</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 80</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PRED, IVIG, DAN, plazmafereza</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> IVIG, PRED, AV</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 36 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu.	

Tabela 33.
Charakterystyka badania Lalayanni 2010

Lalayanni 2010	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 32</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS 87%</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.	

Tabela 34
Charakterystyka badania Medeot 2008

Medeot 2008 [20]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 26</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 34,5 mies. (4–264)</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> 55 (18–76)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/21</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 15</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 4</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> ISS, IVIG, GKS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> PRED jeśli PLT < 20 tys./mm³</p> <p><u>Okres leczenia (mediana i zakres):</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 77 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>
Komentarz	
Część pacjentów opisano wcześniej w publikacji Zaja 2003.	

Tabela 35.
Charakterystyka badania Michel 2011

Michel 2011 [21]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ITP leczeni w okresie 1997-2007 w jednym z centrów uniwersyteckich • wiek 70 lat (gr. 1) • co najmniej 4 tyg. po diagnozie ITP 	<ul style="list-style-type: none"> • wtórna ITP
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne (kliniczno-kontrolne)	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 55 (gr. 1) 97 (gr. 2) <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 76 (70-93) (gr. 1) 39 (18-69) (gr. 2) <u>Płeć (M/K):</u> 34/21 (gr. 1) 73/24 (gr. 2) <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> nd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> bd <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> bd <u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> bd <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
Badanie miało na celu porównanie skuteczności leczenia ITP w populacji pacjentów starszych >70 r.ż. oraz młodszych. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych RTX (n = 21). Na potrzeby nieniejszej analizy obie grupy zostały zsumowane.	

Tabela 36.
Charakterystyka badania Minga 2009

Minga 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 17</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 47,5 (14–81)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 4/13</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 24</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 32,5 mies. (3–62)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Włączono n = 15 osób z ITP oraz n = 2 z innymi schorzeniami (zespół Sjorgena, chłoniak nieziarniczy). Włączano osoby w wieku < 16 lat. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	

Tabela 37.
Charakterystyka badania Montes-Gaisan 2009

Montes-Gaisan 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 17</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 48 (5–82)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 4/13</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 18</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 7 mies. (2–32)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
W populacji badanej znalazły się osoby w wieku 5–82 lata, brak informacji ile osób miało ≤ 16 lat. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.	

Tabela 38
Charakterystyka badania Narang 2003

Narang 2003 [22]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
seria przypadków	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 6</p> <p><u>Wiek pacjentów (zakres):</u> 30–70</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 2/4</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 100%</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> nd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, KOLCHICYNA, IVIG, ISS, VA, DAN</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji (zakres):</u> 26–171 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>

Tabela 39
Charakterystyka badania Narat 2005

Narat 2005 [23]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> objawowa trombocytopenia, PLT <100 tys./mm³ przez 3 mies. prawidłowy szpik kostny niewrażliwość na min. 2 linie terapii ITP 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne,	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 6</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 51 (28–89)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 4/2</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 50</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PRED, CsA, IVIG, DEX, MFF, AZA, CSF</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> WKR, PRED</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 30 tyg. (8,5–79)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>

Tabela 40
Charakterystyka badania Okeeffe 2011

Okeeffe 2011 [24]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci z ITP leczeni w centrach hematologii w Republice Irlandii pomiędzy 2004 a 2010 rokiem 	<ul style="list-style-type: none"> bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 116</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> 55,5 (16-90)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 29/87</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg. (n=115) 100 mg/m² i.v./tyg. (n=1)</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> DEX, PRED</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>

Tabela 41
Charakterystyka badania Pasa 2009

Pasa 2009 [25]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • PLT <20 tys./mm³ lub >20 i <30 tys./mm³ + krwawienia w przeszłości 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 17</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres)</u> 19 mies. (9–41)</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> 37 (24–66)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 6/11</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 100</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, AV, IVIG, ISS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja DEX, PAR i LPH</p>

Tabela 42
Charakterystyka badania Patel 2006

Patel 2006 [26]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 44</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana:</u> 21 mies.</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> 32 (12–65)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 16/28</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 44</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana:</u> 141 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji. W grupie pacjentów znalazło się również 8 dzieci.	

Tabela 43
Charakterystyka badania Penalver 2006

Penalver 2006 [27]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • PLT <30 tys./mm³ • niewrażliwość na min. 2 terapie ITP 	<ul style="list-style-type: none"> • wtórna ITP (choroba wątroby, zespół mielodysplastyczny, HIV, HCV, małopłytkowość indukowana lekami)
Typ badania	
retrospektywne, wieloośrodkowe (43 ośrodki w Hiszpanii), obserwacyjne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 89</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 31 mies. (1–305)</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 56 (4–98)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 38/51</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 53</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, DAN, ISS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, IVIG</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 9 (2–42) mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> 3 dawki (n = 8) 5 dawek (n = 2) 6 dawek (n = 1)</p>
Komentarz	
W badaniu analizowano również pacjentów z ES (n = 6), CLL (n = 14), AD (n = 9), NHL (n = 2), wyniki podano łącznie.	

Tabela 44.
Charakterystyka badania Pepperell 2009

Pepperell 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 10 (20 pomiarów)</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 50</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RTX: 375 mg/m² i.v./tyg. (u części osób kolejne kursy w takiej dawce) 2. RTX: 100 mg/m² i.v./tyg. (u części osób kolejne kursy w takiej dawce) <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Populacja badana 10, w tym 5 osób było leczonych kilkakrotnie (mediana 2, zakres 1–4), liczba podanych cykli leczenia (pomiarów) wynosi 20. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	

Tabela 45.
Charakterystyka badania Perera 2009

Perera 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 9</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 2/7</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 56</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> IVIg, GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Włączono n = 6 osób z ITP oraz n = 3 z innymi schorzeniami (zespół Sjorgena, toczeń rumieniowaty, polyserositis). Pacjenci dorośli. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	

Tabela 46
Charakterystyka badania Perotta 1999

Perotta 1999 [28]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
retrospektywne, jednoramiennie	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 8</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 1/9</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 90</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> DAN, GKS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Wyniki opublikowano jedynie w formie abstraktu.</p>	

Tabela 47.
Charakterystyka badania Raptis 2009

Raptis 2009	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 5</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> bd</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 100 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Populacja badana wynosi n = 14, w tym: anemia autoimmunizacyjna (n = 3), wtórna ITP (n = 6), pierwotna ITP (n = 5). Wyniki podano osobno dla każdej z trzech grup. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	

Tabela 48.
Charakterystyka badania Saleh 2000

Saleh 2000 [29]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • PLT < 75 tys/mm³ w 2 kolejnych pomiarach • brak rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego • prawidłowe funkcjonowanie nerek 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne krwawienia wymagające przetaczania krwi i transfuzji płytek • infekcje wirusowe • HIV • trombocytopenia indukowana lekami
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, I/II fazy	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 13</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 49 (21–77)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/8</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 54</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, VA, DAN, IVIG, ISS</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 50, 150, 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> w 2 tyg. dawkę 50 mg zwiększono do 150 mg, a 150 mg do 375 mg.</p>

Tabela 49.
Charakterystyka badania Sanal 2004

Sanal 2004 [30]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 15</p> <p><u>Czas trwania ITP średnia (zakres):</u> 37,4 (4–122) mies.</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 46 (19–83)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/10</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 53</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PRED, IVIG, DAN, WKR</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1–8 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 150 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 50.
Charakterystyka badania Santoro 2006

Santoro 2006 [31]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 14</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 24 mies. (0,2–33,1)</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 44,5 (21,1–67,6)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 3/11</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PRED, DEX, AZA, IVIG, INF</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 6 mies. (1,8–34,6)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu jako doniesienie z konferencji	

Tabela 51.
Charakterystyka badania Scheinberg 2006

Scheinberg 2006 [32]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
retrospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 7</p> <p><u>Czas trwania ITP średnia (zakres):</u> 8 (2–15) lat</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (zakres):</u> 37 (16–51)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 1/6</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 13 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>

Tabela 52.
Charakterystyka badania Schweizer 2007

Schweizer 2007 [33]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
retrospektywne, obserwacyjne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 14</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 67 (16–84)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 5/9</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 29</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, AV, ISS,</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 2–4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji (zakres):</u> 156 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>
Komentarz	
W analizie uwzględniono 2 pacjentów z wtórną ITP.	

Tabela 53.
Charakterystyka badania Shanafelt 2003

Shanafelt 2003 [34]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniak niezwojnicy (non-Hodgkin lymphoma) • CLL
Typ badania	
retrospektywne, jednoramiennie	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 12</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 51 (21–79)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 8/4</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 83</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> DAN, GKS, ISS, WKR, IVIG,</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, ISS, WKR, IVIG</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów; którzy rozpoczęli leczenie w Mayo Clinic a następnie zmienili ośrodek, jeśli długość okresu <i>follow-up</i> była na tyle długa, że umożliwiła zdefiniowanie odpowiedzi. Dane do badania uzyskano z kart charakterystyki pacjentów.	

Tabela 54.
Charakterystyka badania Tanaka 2006

Tanaka 2006 [35]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
seria przypadków	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 5</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 63,2 (34–93)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, DAN, AZA (dane pochodzą od 1 z pacjentek)</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
Wyn ki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji.	

Tabela 55.
Charakterystyka badania Wang 2005

Wang 2005 [36]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• PLT < 30 tys./mm ³	• bd
Typ badania	
prospektywne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 9</p> <p><u>Czas trwania ITP średnia (zakres):</u> 44 mies. (7–96)</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 17 (16–19)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 4/5</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 11</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, DAN, ISS, AV</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 30 mies.</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PRED, LPH, PAR, solumedrol</p>
Komentarz	
Badanie przeprowadzono na dzieciach, do analizy klinicznej wybrano wyn ki dla pacjentów > 16 roku życia	

Tabela 56.
Charakterystyka badania Zaja 2003

Zaja 2003 [37]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • > 16 lat • niewrażliwi na min. 1 terapię ITP 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 15 <u>Wiek pacjentów (zakres):</u> 26–76 <u>Płeć (M/K):</u> 3/12 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 10 <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0 <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, CFF, AZA	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 180 dni (60–480) <u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja LPH i PAR
Komentarz	
Dozwolone przyjmowanie GKS w trakcie leczenia, natomiast odpowiedź na leczenie uznawano wyłącznie u pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowanie GKS.	

Tabela 57.
Charakterystyka badania Zaja 2005

Zaja 2005 [38]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • bd 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 37</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 34 mies. (1–264)</p> <p><u>Wiek pacjentów (mediana):</u> 54</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 94 tyg. (4,3–206)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> bd</p>
Komentarz	
<p>Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji. W badaniu wzięło udział 30 pacjentów ITP, dodatkowo 1 pacjent trombocytopenia + neutropenia, 4 pacjentów trombocytopenia + układowa choroba tkanki łącznej, 2 pacjentów trombocytopenia + zaburzenia proliferacji limfocytów B, wyniki podano łącznie.</p>	

Tabela 58.
Charakterystyka badania Zaja 2008

Zaja 2008 [39]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie sterydoterapii w celu utrzymania PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ • stosowanie min. jednej terapii ITP 	<ul style="list-style-type: none"> • HCV, HBV lub HIV • ciąża • choroby nowotworowe
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, II faza	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 28</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 43 (16–71)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 19/9</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 4</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> PAR, IVIG, ISS, DAN, AV</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 100 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 47,7 tyg. (13–78)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>

Tabela 59.
Charakterystyka badania Zalzaleh 2004

Zalzaleh 2004 [40]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
obserwacyjne, jednoramienne	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 10 <u>Wiek pacjentów:</u> bd <u>Płeć (M/K):</u> bd <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> bd <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² i.v./tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji średnia (zakres):</u> 30 tyg. (8,6–73) <u>Dodatkowe informacje:</u> bd
Komentarz	
Wyniki opublikowano w formie abstraktu, jako doniesienie z konferencji. W analizie uwzględniono 1 pacjenta z CLL i 1 pacjenta z AIHA.	

Tabela 60.
Charakterystyka badania Zaja 2010 (uaktualnienie badania Zaja 2008)

Zaja 2010 (Zaja 2008 update)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie sterydoterapii w celu utrzymania $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ • stosowanie min. jednej terapii ITP 	<ul style="list-style-type: none"> • HCV, HBV lub HIV • ciąża • choroby nowotworowe
Typ badania	
obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, II faza	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 48 (w tym n = 28 z Zaja 2008)</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 41 (16–74)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 18/30</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 6</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, IVIG, AZA, CsA, DAN, RTX (standardowa dawka), WKR, CFF</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 100 mg/m² i.v./tyg.</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 18 mies. (3–49)</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR i LPH</p>
Komentarz	
Do publikacji dołączono doniesienia konferencyjne w postaci abstraktów: Zaja 2010a, Zaja 2009 Wstępne dane dla 28 pacjentów z tego badania opublikowano w pracy Zaja 2008.	

Tabela 61.
Charakterystyka badania Zwaginga 2010

Zwaginga 2010	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• bd	• bd
Typ badania	
Randomizowane, wieloośrodkowe, II faza	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u></p> <p>1. 35</p> <p>2. 35</p> <p><u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u></p> <p>1. 56 (19–77)</p> <p>2. 41 (18–80)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <p>1. 13/22</p> <p>2. 15/20</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u></p> <p>1. 0</p> <p>2. 11</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> bd</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> bd</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>1. RTX: 375mg/m² i.v. x 4 tyg</p> <p>2. RTX: 375mg/m² i.v. x 2 lub 4 tyg</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> bd</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 2 lub 4 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> x</p>
Komentarz	
<p>Badanie randomizowane, jednak schemat randomizacji niezgodny z celem przeglądu (różne schematy dawkowania), dlatego wyniki potraktowano jako wyniki badania obserwacyjnego. Publikacja w formie abstraktu konferencyjnego.</p>	

Tabela 62.
Charakterystyki badań dla rytuksymabu – zestawienie

Badanie	Liczebność	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg.]	Okres obserwacji mediana [zakres] w tyg.	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe	Komentarz
Ahn 2005 [5]	12	25	375	124 ^a	GKS	IVB	5/9	x
Alasfoor 2009 [6]	14	21	375	84 (9–167) ^b	premedykacja PAR, LPH	IVA	6/9	włączano pacjentów z ES
Braendstrup 2005 [7]	35	46	375	126 ^a	GKS	IVA	4/9	4 pacjentów przyjęło 2 cykle RTX, wyniki podano dla n = 39
Brah 2012 [8]	40	15%	375 lub 1000 co 2 tyg.	12	GKS	IVB	6/9	27% pacjentów miało wtórną ITP. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów, którzy przeszli zabieg splenektomii (n = 6).
Case 2005 [9]	22	91	375	206 ^a	bd	IVB	5/9	x
Cooper 2004 [10]	57	54	375	178 ^a	PRED, IVIG	IVB	5/9	x
Dong 2011 [12]	14	bd	375	bd	rekombinowana ludzka trombopoetyna	IVA	4/9	W sytuacji, gdy poziom płytek > 50 tys./mm ³ przerywano podawanie rekombinowanej ludzkiej trombopoetyny
Dungarwalla 2005 [13]	17	41	375	111 (17–283)	bd	IVB	2/9	x
Garcia-Chavez 2005 [14]	14	100	375	bd	premedykacja LPH	IVA	4/9	x
Garcia-Chavez 2007	18	83	375	111 (51–253)	premedykacja PAR,	IVA	4/9	x

Badanie	Liczebność	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg.]	Okres obserwacji mediana [zakres] w tyg.	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe	Komentarz
[15]					LPH			
Giagounidis 2002 [16]	12	92	375	41 (26–65)	premedykacja LPH, DEX, PAR	IVA	6/9	x
Jacoub 2004 [17]	11	55	375	bd	bd	IVB	3/9	ES (n = 2), wtórna ITP (n = 3)
Kelly 2009 [18]	11	bd	375	26	bd	IVB	2/9	x
Lieb 2003 [19]	5	80	375	154 ^a	IVIG, PRED, AV	IVA	x	x
Medeot 2008 [20]	26	15	375	242 (167–330)	PRED; premedykacja LPH, PAR	IVA	7/9	x
Michel 2011 [21]	21	bd	bd	bd	bd	IVB	7/9	Badanie miało na celu porównanie skuteczności leczenia ITP w populacji pacjentów starszych >70 r.ż. oraz młodszych. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych RTX (n = 21). Na potrzeby nieniejszej analizy obie grupy zostały zsumowane
Narang 2003 [22]	6	100	375	171 ^a	bd	IVA	x	x
Narat 2005 [23]	6	50	375	30 (9–79)	WKR, PRED	IVA	2/9	x
Okeeffe 2011 [24]	116	bd	375	bd	DEX, PRED	IVB	4/9	x
Pasa 2009 [25]	17	100	375	26	premedykacja DEX,	IVA	5/9	x

Badanie	Liczebność	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg.]	Okres obserwacji mediana [zakres] w tyg.	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe	Komentarz
					PAR, LPH			
Patel 2006 [26]	44	44	375	141	bd	IVB	4/9	dzieci (n = 8)
Penalver 2006 [27]	89	53	375	39 (9–180)	GKS, IVIG	IVA	6/9	ES (n = 6), CLL (n = 4), AD (n = 9), NHL (n = 2)
Perotta 1999 [28]	8	90	375	60 ^a	bd	IVA	1/9	x
Saleh 2000 [29]	13	54	50, 150	26 ^a	GKS	IVA	6/9	x
Sanal 2004 [30]	15	53	375	150 ^a	bd	IVA	2/9	x
Santoro 2006 [31]	14	bd	375	26 (8–148)	bd	IVA	5/9	x
Scheinberg 2006 [32]	7	bd	375	13	bd	IVB	2/9	x
Schweizer 2007 [33]	14	29	375	156 ^a	premedykacja PAR, LPH	IVA	3/9	wtórna ITP (n = 2)
Shanafelt 2003 [34]	12	83	375	47 ^a	GKS, ISS, WKR, IVIG	IVA	4/9	x
Tanaka 2006 [35]	5	bd	375	bd	bd	IVB	x	x
Wang 2005 [36]	9	11	375	129 ^a	premedykacja PRED, LPH, PAR, solumedrol	IVA	6/9	badanie na dzieciach, do analizy włączono pacjentów > 16 r.ż.
Zaja 2003 [37]	15	10	375	26 (9–69)	GKS; premedykacja PAR, LPH	IVA	5/9	x

Badanie	Liczebność	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg.]	Okres obserwacji mediana [zakres] w tyg.	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe	Komentarz
Zaja 2005 [41]	37	bd	375	94 (4–206)	bd	IVB	5/9	wtórna ITP (n = 7)
Zalzaleh 2004 [40]	10	bd	375	30 (9–73) ^b	bd	IVB	4/9	CLL (n = 1), AIHA (n = 1)
Aleem 2010	24	46	375	bd	premedykacja PAR, HCT i LPH	IVA	4/9	Pierwotna i wtórna ITP, także osoby w wieku < 16 lat
Biondo 2010	10	bd	100	bd	bd	IVA	5/9	x
Cervinek 2010	36	47	375	bd	bd	IVB	2/9	x
Dierickx 2009	40	72,5	375	bd	bd	IVA	4/9	Pierwotna i wtórna ITP, włączano dzieci
Hlusi 2009	16	50	375	bd	bd	IVB	4/9	Pierwotna i wtórna ITP
Kapoor 2009	10	20	100	12 ^c	bd	IVA	4/9	x
Lalayanni 2010	32	bd	375	bd	bd	IVA	3/9	x
Minga 2009	17	24	375	130 (12–248)	bd	IVA	3/9	2 osoby z innymi schorzeniami niż ITP
Montes-Gaisan 2009	17	18	375	28 (8–128)	bd	IVA	4/9	Badania na dorosłych, ale do analiz włączono też dzieci

Badanie	Liczebność	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg.]	Okres obserwacji mediana [zakres] w tyg.	Terapie dodatkowe	Rodzaj badania	Ocena wg Sutcliffe	Komentarz
Pepperell 2009	20 ^d	50	375,100	bd	bd	IVB	4/9	Podawano dawkę 375, następnie dawkę przypominającą 100
Perera 2009	9	56	375	bd	GKS, IVIG	IVB	3/9	2 osoby z innymi schorzeniami niż ITP
Raptis 2009	5	bd	375	bd	bd	IVB	2/9	x
Zaja 2010	48	6	100	72 (12–196)	GKS; premedykacja PAR, LPH	IVA	8/9	x
Zwaginga 2010	70	6	375 ^e	bd	bd	IVA	4/9	Badanie randomizowane, jednak schemat randomizacji niezgodny z celem przeglądu (różne schematy dawkowania), dlatego wyniki potraktowano jako wyniki badania obserwacyjnego.

a – najdłuższy okres obserwacji/odpowiedzi dla przynajmniej jednego pacjenta; b – średnia (zakres); c – przynajmniej; d – liczba pomiarów/podanych cykli leczenia; e – przez 4 tygodnie (1 grupa) lub przez 2/4 tygodnie (2 grupa).

8.2. Ocena wiarygodności badań

Tabela 63.
Ocena wiarygodności badań

Badanie	Czy badanie było wieloosrodkowe?	Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma
Aleem 2010	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4
Biondo 2010	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Brah 2012	0	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Cervinek 2010	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Dierickx 2009	1	1	0	1	0	0	1	0	0	4
Dong 2011	0	1	0	1	1	0	1	0	0	4
Hlusi 2009	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4
Kapoor 2009	0	0	0	1	1	0	1	1	0	4
Lalayanni 2010	0	1	0	0	0	0	1	1	0	3
Michel 2011	0	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Minga 2009	0	1	0	0	1	0	1	0	0	3

Badanie	Czy badanie było wieloosrodkowe?	Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma
Montes-Gaisan 2009	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4
Okeefee 2011	1	1	0	0	0	1	1	0	0	4
Pepperell 2009	0	1	0	1	0	1	1	0	0	4
Perera 2009	0	1	0	1	0	0	1	0	0	3
Raptis 2009	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Zaja 2010	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8
Zwaginga 2010 ^a	1	1	0	0	1	0	1	0	0	4
Ahn 2005	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Alasfoor 2009	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Braendstrup 2005	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4
Case 2005	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5

Badanie	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma
Cooper 2004	1	0	0	1	1	0	1	1	0	5
Dungarwalla 2005	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
Garcia-Chavez 2005	0	0	0	1	1	1	1	0	0	4
Garcia-Chavez 2007	0	0	0	1	1	0	1	1	0	4
Giagoundis 2002	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Jacoub 2004	0	0	0	1	0	0	1	1	0	3
Kelly 2009	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Medeot 2008	1	1	0	1	1	1	1	1	0	7
Narat 2005	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Pasa 2009	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Patel 2006	0	1	0	1	1	0	1	0	0	4
Penalver 2006	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6

Badanie	Czy badanie było wieloosrodkowe ?	Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony ?	Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny ?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma
Perotta 1999	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Saleh 2000	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6
Sanal 2004	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Santoro 2006	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Scheinberg 2006	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
Schweizer 2007	0	1	0	1	0	0	1	0	0	3
Shanafelt 2003	0	1	0	1	0	0	1	0	0	4
Wang 2005	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6
Zaja 2003	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Zaja 2005	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5
Zalzaleh 2004	0	0	0	1	1	0	1	1	0	4

a – badanie RCT, jednak randomizacja niezgodna z celem przeglądu, dlatego wyniki badania potraktowano jak wyniki badania obserwacyjnego.

8.3. Opisy serii przypadków

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa preparatu rytuksymab na podstawie publikacji przedstawiających opisy przypadków. W badaniach brało udział łącznie 16 pacjentów. W wyniku leczenia 7 z nich uzyskało odpowiedź całkowitą, u 2 uzyskano odpowiedź częściową, natomiast 7 pacjentów nie odpowiedziało na leczenie. W trakcie leczenia nie zaobserwowano wystąpienia krwawień oraz ciężkich działań niepożądanych. Jeden pacjent wymagał hospitalizacji (2 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki rutyksymabu).

Tabela 64.
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu rytuksymab na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Aggarwal 2002 [42]	I, wiek: 49 r.ż.	Pacjentka po zabiegu splenektomii, leczona w przeszłości GKS, IVIG, ISS, AV, DAN bez uzyskania trwałej odpowiedzi. Przed rozpoczęciem leczenia PLT < 10 tys./mm ³ , RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. PLT wzrósł do poziomu > 30 tys./mm ³ . Odpowiedź utrzymywała się przez 6 mies.	nawrót choroby w 6 mies. ponowne leczenie RTX i uzyskanie odpowiedzi całkowitej, która utrzymywała się przez kolejne 7 mies. (PLT = 104 tys./mm ³)
	II, wiek: 87 r.ż.	Pacjentka z przeciwwskazaniem do zabiegu splenektomii, leczona nieskutecznie PRED, WKR, IVIG. Przed rozpoczęciem leczenia PLT < 15 tys./mm ³ , dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg., PLT wzrósł do poziomu 175 tys./mm ³	Czas trwania odpowiedzi ≥ 3 mies.
	III, wiek: 75 r.ż.	Pacjent z przeciwwskazaniem do zabiegu splenektomii, leczony w przeszłości PRED, IVIG bez uzyskanie trwałej odpowiedzi. RTX podawano 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Przed rozpoczęciem leczenia PLT < 20 tys./mm ³ , po zakończeniu terapii RTX PLT = 20 tys./mm ³	Czas trwania odpowiedzi ≥ 7 mies.
		Wnioski: w trakcie leczenia i obserwacji nie obserwowano krwawień, ciężkich działań niepożądanych oraz reakcji związanych z wlewem, pacjenci nie wymagali dodatkowej terapii ITP	

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
D'Arena 2003 [43]	wiek: 55 r.ż.	Pacjentka leczona w przeszłości PRED, przeszła zabieg splenektomii, po którym leczono ją IVIG. RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. W trakcie leczenia i okresu <i>follow-up</i> nie zaobserwowano występowania działań niepożądanych. Pacjentka uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie	8 mies. po zakończeniu terapii RTX pacjentka pozostawała w remisji, a PLT utrzymywał się na poziomie całkowitej odpowiedzi
D'Arena 2008 [44]	I, wiek: 52 r.ż.	Czas trwania ITP 38 mies. Pacjentka leczona w przeszłości DEX. Przed rozpoczęciem leczenia PLT = 68 tys./mm ³ . Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po zakończeniu leczenia PLT = 157 tys./mm ³ . Pacjentka uzyskała odpowiedź całkowitą.	8 mies. po zakończeniu terapii RTX pacjentka pozostawała w remisji, a PLT utrzymywał się na poziomie całkowitej odpowiedzi
	II, wiek: 60 r.ż.	Czas trwania ITP 144 mies. Pacjent leczony w przeszłości PRED, przed rozpoczęciem leczenia PLT = 16 tys./mm ³ . RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Pacjent nie uzyskał odpowiedzi (PLT = 36 tys./mm ³).	Brak odpowiedzi
	III, wiek: 41 r.ż.	Czas trwania ITP 6 mies. Pacjent leczony w przeszłości PRED, AZA, CFF. Przed rozpoczęciem leczenia PLT = 11 tys./mm ³ . RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 3 tyg. Pacjent nie uzyskał odpowiedzi (PLT = 9 tys./mm ³)	Po zabiegu splenektomii pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź, która utrzymywała się przez 11 mies. (PLT > 173 tys./mm ³)
de Roux Serratrice 2002 [45]	wiek: 35 r.ż.	Pacjentka po zabiegu splenektomii, leczona IVIG, GKS, AV i kolchicyną bez uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Przed rozpoczęciem terapii RTX PLT = 7 tys./mm ³ . RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 6 tyg. uzyskując wzrost PLT do ok. 250 tys./mm ³ , poziom ten utrzymywał się przez okres 6 mies.	Całkowita odpowiedź (> 6 mies.)
Delgado 2002 [46]	I, wiek: 55 r.ż. II, wiek: 37 r.ż. III, wiek: 54 r.ż. IV, wiek: 34 r.ż.	Czas trwania ITP dla I, II, III i IV pacjentki wynosił kolejno: 8, 1, 5 i 4 lata. Wszystkie pacjentki nie odpowiedziały na leczenie min. 3 terapii ITP (m.in. GKS, IVIG, DAN, AZA, VA, CFF). U trzech pacjentek wykonano zabieg splenektomii. Z badania wykluczono pacjentów z ITP o podłożu innym niż immunologiczne (choroby limfoproliferacyjne, zespół mielodysplastyczny, wrodzona lub dziedziczna trombocytopenia, HIV, HCV, HBV, choroby związane z przyjmowaniem leków). RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez okres 4 tyg. Zastosowano premedykację LPH. U jednej pacjentki wystąpiły łagodne działania niepożądane związane z wlewem. Okres obserwacji wynosił 7 mies. (3 pacjentki) i 10 mies. (1 pacjentka).	1 pacjentka odpowiedź całkowita 3 pacjentki brak odpowiedzi

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Fianchi 2007 [47]	wiek: 39 r.ż.	Pacjent z przeciwwskazaniem do zabiegu splenektomii, niewrażliwy na leczenia DEX i PRED. Po jednym pełnym cyklu RTX (375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg.) pacjent uzyskał odpowiedź częściową (PLT = 64 tys./mm ³). Dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki RTX pojawiła się gorączka, kaszel i ból w klatce piersiowej, pacjenta hospitalizowano, zastosowano antybiotykoterapię oraz terapię przeciwgrzybiczną	Częściowa odpowiedź
Grossi 2000 [48]	I, wiek: bd	Niewrażliwy na leczenie GKS. PLT na początku badania 88 tys./mm ³ . Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po podaniu RTX i w czasie 1 mies. <i>follow-up</i> brak odpowiedzi, PLT = 66 tys./mm ³ .	Brak odpowiedzi
	II, wiek: bd	Niewrażliwy na leczenie GKS, IVIG, ISS i splenektomię. PLT na początku badania 10 tys./mm ³ . Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po podaniu RTX i w czasie 1 mies. <i>follow-up</i> brak odpowiedzi, PLT = 8 tys./mm ³ .	Brak odpowiedzi
	III, wiek: bd	Niewrażliwy na leczenie GKS i IVIG. PLT na początku badania 35 tys./mm ³ . Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po podaniu RTX i w czasie 1 mies. <i>follow-up</i> brak odpowiedzi, PLT = 17 tys./mm ³	Brak odpowiedzi

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Lalayanni 2004 [49]	I, wiek: 58 r.ż.	Czas trwania ITP 17 lat. Pacjentka po zabiegu splenektomii, leczona w przeszłości GKS, IVIG, ISS, AV, Vit. C, DAN. RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Pacjent nie uzyskała odpowiedzi na leczenie.	Brak odpowiedzi
	II, wiek: 77 r.ż.	Czas trwania ITP 8 mies. Pacjent z przeciwwskazaniem do splenektomii, leczony GKS, IVIG, VA, CFF i DAN bez uzyskania skutecznej i trwałej odpowiedzi. Po podaniu RTX w dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie.	Całkowita odpowiedź. 4 mies. po zakończeniu leczenia pacjent zmarł na zator tętnicy płucnej, 2 dni po chirurgicznym osuszaniu ropnia wątroby
	III, wiek: 37 r.ż.	Czas trwania ITP 11 mies. Pacjentka po zabiegu splenektomii, niewrażliwa na leczenie GKS, IVIG, ISS i AV. Po jednym pełnym cyklu RTX (375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg.) pacjentka uzyskała całkowitą odpowiedź, która utrzymywała się do zakończenia obserwacji przez 16 mies.	Całkowita odpowiedź (> 16 mies.)
	IV, wiek: 47 r.ż.	Czas trwania ITP 17 mies. Pacjent z przeciwwskazaniem do splenektomii (brak zgody), leczony w przeszłości AV, IVIG i PRED bez uzyskania zadowalającej i trwałej odpowiedzi. Po podaniu RTX w dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się do zakończenia okresu obserwacji przez 11 mies.	Całkowita odpowiedź (> 11 mies.)
Montero 2005 [50]	wiek : 43 r.ż.	Pacjent leczony w przeszłości GKS i IVIG bez uzyskania skutecznej i trwałej odpowiedzi. RTX podano jednorazowo w dawce 375 mg/m ² , w trakcie infuzji wystąpiły działania niepożądane związane z wlewem (gorączka i dreszcze). W ciągu 24 godz. po infuzji pojawiły się duszności i ból w klatce piersiowej, u pacjenta rozwinął się zespół ostrej zaburzeń oddechowych (ARDS).	Zgon pacjenta 3 tyg. po pierwszej infuzji RTX
Mow 1999 [51]	wiek: 49 r.ż.	Pacjent leczony w przeszłości IVIG, PRED, DAN, MethyIPDN, WKR, AZA. Najczęściej brak odpowiedzi na stosowane leczenie i częste nawroty choroby. Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po 11 dniach PLT = 562 tys./mm ³ .	Po 18 dniach od zakończenia leczenia RTX stwierdzono zator tętnicy płucnej; 7 mies. po podaniu RTX PLT = 551 tys./mm ³
Riksen 2003 [52]	wiek: 50 r.ż.	Pacjent leczony w przeszłości PRED, DEX oraz po zabiegu splenektomii bez uzyskania skutecznej i trwałej odpowiedzi. RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. Po drugiej infuzji poziom płytek wzrósł do ok. 200 tys./mm ³ . Pacjent nie zgłaszał działań niepożądanych w trakcie i po zakończeniu podawania RTX.	W trakcie 7 mies. okresu <i>follow-up</i> PLT utrzymywały się na poziomie całkowitej odpowiedzi

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Rosenthal 2001 [53]	I, wiek: 54 r.ż. II, wiek: 35 r.ż.	Pacjentka niewrażliwa na leczenie GKS, IVIG, splenektomię, AV, DAN, DAP i kolchicynę (PLT < 5 tys./mm ³). Dawkowanie RTX 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. PLT wzrósł w 5. i 6. miesiącu po zakończeniu terapii do poziomu kolejno 39 tys./mm ³ i 78 tys./mm ³ . Pacjentka z długą historią choroby (splenektomia w 4 r.ż.). Pierwszy nawrót choroby w 21 r.ż., drugi w 35 r.ż. podczas III trymestru ciąży. Leczona IVIG, GKS, DAN, AZA, AV. RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez 4 tyg. W trakcie trwania 5 mies. okresu obserwacji nie uzyskano odpowiedzi na leczenie RTX.	Nawrót choroby nastąpił po 8 mies. U pacjentki rozwinęło się obustronne, bakteryjne zapalenie płuc.
Stubgen 2010 [54]	wiek: 53 r.ż.	Pacjentka niewrażliwa na leczenie IVIG. RTX podawano w dawce 375 mg/m ² /tyg. przez okres 4 tyg,	Dziesięć dni po ostatniej infuzji pojawił się rozległy ból ramienia ograniczający ruch. Tydzień później pojawiło się silne pieczenie w okolicy prawego przedramienia oraz drętwienie obu dłoni. Po dwóch kolejnych dniach u pacjentki zaobserwowano zaburzenia równowagi, częste oddawanie moczu i zaniepokojenie. Pacjentka wymagała dodatkowego leczenia IVIG
Swords 2004 [55]	wiek: 77 r.ż.	Czas trwania ITP 2 lata, w tym czasie pacjentka leczona IVIG, PRED, DAN bez uzyskania skutecznej i trwałej odpowiedzi. RTX podawano w standardowej dawce 375 mg/m ² /tyg. przez okres 4 tyg.	Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie RTX. Po 2 tygodniach od zakończenia terapii RTX stwierdzono śródmiąższowe zapalenie płuc, z objawami duszności w fazie spoczynku. W leczeniu stosowano tlenoterapię.

Publikacja	Charakterystyka pacjentów	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Zaya 2001 [56]	wiek: > 18 r.ż.	<p>Wyniki cząstkowe badania II fazy. 4 pacjentom podawano RTX w standardowej dawce 375 mg/m²/tyg. przez okres 4 tyg. W wyjątkowych przypadkach dozwolone było podawanie GKS, natomiast odpowiedź uznawano tylko wówczas gdy możliwe było zaprzestanie terapii GKS. 1 pacjent nie ukończył leczenia i nie są znane dla niego wyniki końcowe. Spośród 3 pacjentów, którzy ukończyli pełny cykl leczenia RTX, tylko u jednego zaobserwowano odpowiedź całkowitą na RTX, u pozostałych brak odpowiedzi.</p> <p>W trakcie leczenia nie zaobserwowano ciężkich lub opóźnionych w czasie działań niepożądanych oraz infekcji.</p>	<p>1 pacjent odpowiedź całkowita 2 pacjentów brak odpowiedzi</p>

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

Tabela 65.
Wnioski z opracowań wtórnych

Autor; Podtyp badania*	Kryteria włączenia badań do przeglądu				Przeszukane bazy (data)	Liczba włączonych badań	Łączna liczba pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Wnioski z przeglądu
	Populacja	Interwencja / Komparator	Metodyka	Inne					
Arnold 2007; III A	> 16 r.ż.	RTX 375 mg/m ² /tydz. przez 4 tyg. lub 325 mg/m ² lub 50 mg/m ² w pierwszym tyg. I stopniowy wzrost do 375 mg/m ²	Brak restrykcji dot. metodyki badań	Brak restrykcji językowych	4 bazy (Medline, Embase, Cochrane) (IV 2006)	19 (efekt.) 29 (bezp.)	313 (efekt.) 306 (bezp.)	Proporcja pacjentów z CR, PR i MR PLT; czas trwania odp.; czas do wystąpienia odp.; AE	Podawanie RTX jest związane ze wzrostem poziomu płytek krwi u 60% pacjentów, ale należy pamiętać o niskiej jakości badań. Notuje się stały poziom zgonów, oscylujący wokół 3% (tu: 9/306), mających miejsce po podaniu RTX, jednakże zebrane dane nie pozwalają wnioskować o dokładnych przyczynach tych zgonów.

* Wg AOTM.

22. Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *American Journal of Hematology*. 2003; 74(4):263–267.
23. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, et al. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005; 90(9):1273–1274.
24. Okeeffe DJ, Burke A., Mc Pherson S. A multi-centre retrospective analysis of rituximab use in immune thrombocytopenia purpura (ITP) in the Republic of Ireland. *J Thromb Haemost*. 2011; (9):788.
25. Pasa S, Altintas A, Cil T, et al. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009; 27(3):329–333.
26. Patel V, Mihatov N, Cooper N, et al. Long Term Follow-Up of Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Whose Initial Response to Rituximab Lasted a Minimum of 1 Year. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):479.
27. Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, et al. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Annals of Hematology*. 2006; 85(6):400–406.
28. Perotta A. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 1999; 94(Abstract #49):14a.
29. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, et al. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Seminars in Oncology*. 2000; 27(6 Suppl 12):99–103.
30. Sanal SM, Hanson MJ, Dees MS, et al. Rituximab Induces High Response Rate and Prolonged Remission in Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): A Retrospective Analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004; 104(11):3956.
31. Santoro C, Biondo F, De Angelis G, et al. Rituximab in Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):3979.
32. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006; 24(1):65–69.
33. Schweizer C, Reu FJ, Ho AD, et al. Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Annals of Hematology*. 2007; 86(10):711–717.
34. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, et al. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. *Mayo Clinic*. 2003; 78(11):1340–1346.
35. Tanaka E, Hayashi S, Fujimaki K, et al. Single Dose of Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab) Treatment in Adults with Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):1077.
36. Wang J, Wiley JM, Luddy R, et al. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 146(2):217–221.
37. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, et al. B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica*. 2003; 88(5):538–546.
38. Zaja et al. Earlier Administration of Rituximab Allows Higher Rate of Long-Lasting Response in Adult Patients with Autoimmune Thrombocytopenia. -- Zaja et al. 106 (11): 3991 -- *ASH Annual Meeting Abstracts*.
<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/106/11/3991?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=106&firstpage=3991&resource-type=HWCIT> (8.1.2010).
39. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008; 93(6):930–933.
40. Zalzaleh G, Jajeh A, Tamoseviciene D. Rituximab in the Treatment of Adults with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) and Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004; 104(11):3930.
41. Zaja FF, Vianelli NN, Battista MM, et al. Earlier Administration of Rituximab Allows Higher Rate of Long-Lasting Response in Adult Patients with Autoimmune Thrombocytopenia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):3991.
42. Aggarwal A, Catlett JP. Rituximab: an anti-CD20 antibody for the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Southern Medical Journal*. 2002; 95(10):1209–1212.

43. D'Arena G, Luigiavigliotti M, Coccaro M, et al. Late and long-lasting response in an adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura after extended course of rituximab. *Leukemia & Lymphoma*. 2003; 44(3):561–562.
44. D'arena G, Scalzulli PR, Nobile M, et al. Attenuated doses of rituximab for the treatment of adults with autoimmune cytopenias. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(8):686–687.
45. de Roux Serratrice C, Brandi Y, Caillères S, et al. [Safety of monoclonal antibody anti-CD 20 in refractory thrombocytopenic idiopathic purpura]. *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne*. 2002; 23(10):869–870.
46. Delgado J, Bustos JG, Jimenez-Yuste V, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2002; 87(2):215–216.
47. Finazzi G. Rituximab in autoimmune cytopenias: for which patients? *Haematologica*. 2002; 87(2):113–114.
48. Grossi A, Santini V, Longo G, et al. Treatment with anti-CD20 antibodies of patients with autoimmune thrombocytopenia with or without hemolytic anemia; worsening in the hemoglobin level. *Blood*. 2000; 96(Abstract #1089):253a.
49. Lalayanni C, Stavroyianni N, Saloum R, et al. Rituximab is effective for selected patients with chronic steroid-refractory immune thrombocytopenic purpura. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2004; 9(4):287–289.
50. Montero AJ, McCarthy JJ, Chen G, et al. Acute respiratory distress syndrome after rituximab infusion. *International Journal of Hematology*. 2005; 82(4):324–326.
51. Mow M, Hook CC. Rituximab for the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura - case report. *Blood*. 1999; 94(Abstract #3526):82b.
52. Riksen NP, Keuning JJ, Vreugdenhil G. Rituximab in the treatment of relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2003; 61(7):262–265.
53. Rosenthal E. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) administration in patients with refractory immunologic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98(Abstract #2194a):525a.
54. Stübgen J-P. Central nervous system inflammatory demyelination after rituximab therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 288(1-2):178–181.
55. Swords R, Power D, Fay M, et al. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *American Journal of Hematology*. 2004; 77(1):103–104.
56. Zaja F. Rituximab for the treatment of autoimmune disease. *Blood*. 2001; 98((Abstract #3770)):41b.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Odsetek pacjentów, u których uzyskano summaryczną odpowiedź na leczenie w grupie rytuksymabu.....	12
Tabela 2. Odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie w grupie rytuksymabu.....	16
Tabela 3. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem.....	19
Tabela 4. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem	20
Tabela 5. Odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót w grupie rytuksymabu	22
Tabela 6. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w grupie rytuksymabu.....	23
Tabela 7. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w grupie rytuksymabu	26
Tabela 8. Odsetek zgonów w grupie rytuksymabu	28
Tabela 9. Zestawienie wyników badań dla rytuksymabu, z podziałem na wyniki uzyskane w populacji pacjentów po splenektomii i bez splenektomii.....	30
Tabela 10. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w grupie rytuksymabu, z podziałem na występujące w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu	31
Tabela 11. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla rytuksymabu	35
Tabela 12. Charakterystyka badania Ahn 2005	36
Tabela 13. Charakterystyka badania Alasfoor 2009	37
Tabela 14. Charakterystyka badania Aleem 2010	38
Tabela 15. Charakterystyka badania Biondo 2010	39
Tabela 16. Charakterystyka badania Braendstrup 2005.....	40
Tabela 16. Charakterystyka badania Brah 2012.....	41
Tabela 17. Charakterystyka badania Case 2005	41
Tabela 18. Charakterystyka badania Cervinek 2010	42
Tabela 19. Charakterystyka badania Cooper 2004	42
Tabela 20. Charakterystyka badania Dierickx 2007	43
Tabela 21. Charakterystyka badania Dierickx 2009	43
Tabela 21. Charakterystyka badania Dong 2011.....	44
Tabela 22. Charakterystyka badania Dungerwalla 2005.....	44
Tabela 23. Charakterystyka badania Garcia-Chavez 2005	45
Tabela 24. Charakterystyka badania Garcia-Chavez 2007	45
Tabela 25. Charakterystyka badania Giagounidis 2002	46
Tabela 26. Charakterystyka badania Hlusi 2009	46
Tabela 27. Charakterystyka badania Jacoub 2004	47
Tabela 28. Charakterystyka badania Kapoor 2009.....	48
Tabela 29. Charakterystyka badania Kelly 2009	49
Tabela 30. Charakterystyka badania Lieb 2003.....	49
Tabela 31. Charakterystyka badania Lalayanni 2010.....	50
Tabela 32. Charakterystyka badania Medeot 2008	50
Tabela 33. Charakterystyka badania Michel 2011	51
Tabela 33. Charakterystyka badania Minga 2009	52
Tabela 34. Charakterystyka badania Montes-Gaisan 2009.....	53
Tabela 35. Charakterystyka badania Narang 2003.....	53
Tabela 36. Charakterystyka badania Narat 2005.....	54
Tabela 37. Charakterystyka badania Okeeffe 2011	54
Tabela 37. Charakterystyka badania Pasa 2009.....	55
Tabela 38. Charakterystyka badania Patel 2006	55

Tabela 39 Charakterystyka badania Penalver 2006	56
Tabela 40. Charakterystyka badania Pepperell 2009	57
Tabela 41. Charakterystyka badania Perera 2009	58
Tabela 42 Charakterystyka badania Perotta 1999	58
Tabela 43. Charakterystyka badania Raptis 2009	59
Tabela 44. Charakterystyka badania Saleh 2000	60
Tabela 45. Charakterystyka badania Sanal 2004	60
Tabela 46. Charakterystyka badania Santoro 2006	61
Tabela 47. Charakterystyka badania Scheinberg 2006	61
Tabela 48. Charakterystyka badania Schweizer 2007	62
Tabela 49. Charakterystyka badania Shanafelt 2003	62
Tabela 50. Charakterystyka badania Tanaka 2006	63
Tabela 51. Charakterystyka badania Wang 2005	63
Tabela 52. Charakterystyka badania Zaja 2003	64
Tabela 53. Charakterystyka badania Zaja 2005	65
Tabela 54. Charakterystyka badania Zaja 2008	65
Tabela 55. Charakterystyka badania Zalzaleh 2004	66
Tabela 56. Charakterystyka badania Zaja 2010 (uaktualnienie badania Zaja 2008)	67
Tabela 57. Charakterystyka badania Zwaginga 2010	68
Tabela 58. Charakterystyki badań dla rytuksymabu – zestawienie	69
Tabela 59. Ocena wiarygodności badań	74
Tabela 60. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu rytuksymab na podstawie opisów przypadków	78
Tabela 61. Wnioski z opracowań wtórnych	84