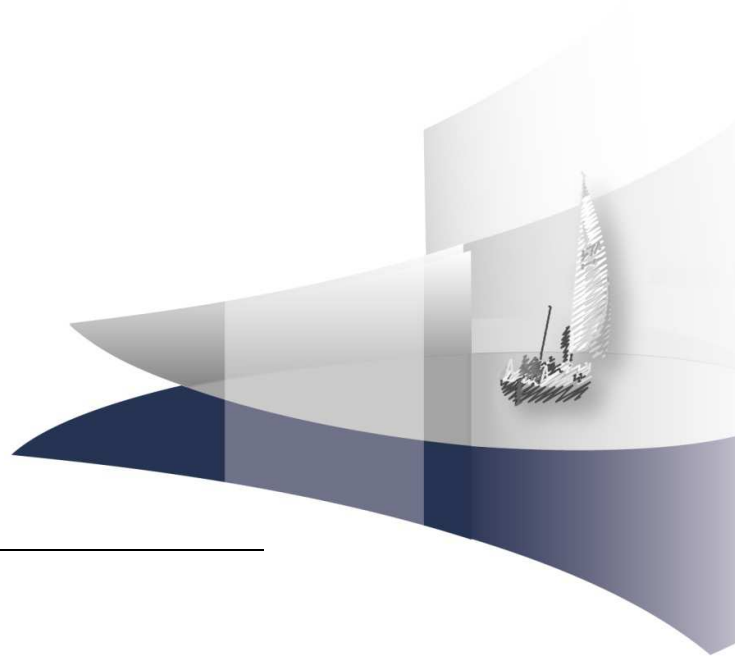


ANALIZA KLINICZNA

IMMUNOGLOBULINA LUDZKA NORMALNA PODAWANA DOŻYLNIE (KIOVIG I GAMMAGARD S/D) W LECZENIU ZESPOŁU GUILLAINA-BARRÉGO ORAZ WIELOOGNISKOWEJ NEUROPATII RUCHOWEJ

Wersja 1.0

Elżbieta Werens
Elżbieta Olewińska
Mateusz Wasylewski
Monika Mikita
Przemysław Ryś



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 05 maja 2014

Kierownik projektu: Elżbieta Werens

Autorzy:

Elżbieta Werens (EW), Elżbieta Olewińska (EO), Mateusz Wasylewski (MWa), Monika Mikita (MMi)

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: Sławomir Siejka
Korekta językowa: Małgorzata Faron
Kontrola merytoryczna: Przemysław Ryś

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:

Baxter Polska

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

Danuta Deckert

Marketing Manager Poland&Central Europe
Immunoglobulins Division

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	15
1.1. Cel analizy klinicznej.....	15
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	15
2. PROBLEM ZDROWOTNY	17
2.1. Zespół Guillaina-Barrégo	17
2.1.1. Definicja	17
2.1.2. Klasyfikacja	17
2.1.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.1.4. Epidemiologia	19
2.1.5. Obraz kliniczny.....	20
2.1.6. Rozpoznanie	21
2.1.7. Powikłania i rokowanie.....	24
2.1.8. Leczenie.....	25
2.1.9. Ocena stopnia niesprawności pacjentów	26
2.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa	27
2.2.1. Definicja	27
2.2.2. Etiologia i patogenez.....	27
2.2.3. Epidemiologia	27
2.2.4. Obraz kliniczny.....	28
2.2.5. Rozpoznanie	28
2.2.6. Powikłania i rokowanie.....	30
2.2.7. Leczenie.....	31
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	32
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej	32
3.1.1. GBS	32
3.1.2. MMN	36
3.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	38
3.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA	39
3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów	40

3.4.1.	GBS	40
3.4.2.	MMN	40
3.5.	Określenie problemu decyzyjnego	41
3.5.1.	GBS	41
3.5.2.	MMN	42
3.5.3.	Podsumowanie	43
4.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	45
4.1.	Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (KIOVIG, Gammagard S/D).....	45
4.2.	Plazmafereza (PE)	50
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	52
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	52
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	52
5.2.1.	GBS	52
5.2.2.	MMN	54
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	55
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	55
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	56
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	57
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	57
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	58
5.5.	Analiza statystyczna wyników	58
5.6.	Analiza homogeniczności badań klinicznych	59
5.7.	Ocena siły dowodów naukowych	59
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	60
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	60
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	63
6.2.1.	GBS	63
6.2.2.	MMN	65
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	69
7.1.	GBS.....	69
7.1.1.	Ocena stopnia niesprawności	69
7.1.2.	Czas do zmniejszenia stopnia niesprawności	70
7.1.3.	Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji	71
7.1.4.	Hospitalizacja.....	72
7.1.5.	Nawrót choroby	72

7.1.6.	Działania niepożądane.....	73
7.1.7.	Utrata z badania.....	74
7.1.8.	Zgon.....	75
7.2.	MMN.....	76
7.2.1.	Ocena stopnia niesprawności	76
7.2.2.	Ocena siły mięśni.....	77
7.2.3.	Zniesienie bloku przewodnictwa nerwowego	79
7.2.4.	Działania niepożądane.....	80
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	82
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	84
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	86
10.1.	GBS.....	86
10.2.	MMN.....	86
11.	OGRANICZENIA.....	88
12.	DYSKUSJA	89
13.	BIBLIOGRAFIA	93
14.	SPIS TABEL	99
15.	SPIS WYKRESÓW	101
16.	SPIS RYSUNKÓW	102
17.	ANEKS	103
17.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	103
17.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	110
17.2.1.	GBS	110
17.2.2.	MMN	115
17.3.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	121
17.4.	Formularze ekstrakcji danych z badania.....	122
17.5.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	122
17.5.1.	GBS	122
17.5.2.	MMN	125
17.6.	Badania kliniczne w toku.....	127
17.7.	Skale stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	127
17.8.	Badania wykluczone z analizy	129

INDEKS SKRÓTÓW

AAN	A amerykańska Akademia Neurologiczna (<i>American Academy of Neurology</i>)
AANEM	A amerykańskie Stowarzyszenie Medycyny Nerwowo-Mięśniowej i Elektrodiagnostycznej (<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>)
ABN	B brytyjskie Stowarzyszenie Neurologów (<i>Association of British Neurologists</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIDP	Ostra zapalna demielinizacyjna poliradikulopatia (<i>Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMAN	Ostra aksonalna neuropatia ruchowa (<i>Acute Motor-sensory Axonal Neuropathy</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASFA	A amerykańskie Stowarzyszenie Plazmaferezy (<i>American Society for Apheresis</i>)
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIDP	Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (<i>Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy</i>)
CMV	Cytomegalowirus (<i>Cytomegalovirus</i>)
EBV	Wirus Epsteina-Barra (<i>Epstein-Barr Virus</i>)
EFNS/PNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych/Towarzystwo Badania Nerwów Obwodowych (<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>)

EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EMG	Elektromiografia
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo (<i>Guillain-Barré Syndrome</i>)
GD1a	Gangliozyd GD1a (<i>Ganglioside GD1a</i>)
GM1	Gangliozyd GM1 (<i>Ganglioside GM1</i>)
GNDS	Skala niesprawności neurologicznej Guy (<i>Guy's Neurological Disability Score</i>)
GQ1b	Gangliozyd GQ1b (<i>Ganglioside GQ1b</i>)
GT1a	Gangliozyd GT1a (<i>Ganglioside GT1a</i>)
HIV	Wirus zespołu nabytego braku odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IgA	Immunoglobuliny A (<i>Immunoglobulin A</i>)
IgG	Immunoglobuliny G (<i>Immunoglobulin G</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (<i>Interquartile Range</i>)
IS	Wynik istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat</i>)
IVIg	Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (<i>Intravenous Immunoglobulin</i>)
J	Wynik uzyskany w skali Jadad, służącej do oceny wiarygodności badań RCT
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LEMS	Zespół Lamberta-Eatona (<i>Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome</i>)

m.c.	Masa ciała
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MMN	Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (<i>Multifocal Motor Neuropathy</i>)
MRC	Skala niesprawności Rady Badań Medycznych (<i>Medical Research Council</i>)
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
N	Liczebność próby w badaniu klinicznym / liczba pacjentów w grupie
ND	Nie dotyczy
NDS	Skala niesprawności neurologicznej (<i>Neurologic Disability Score</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>National Health Service Scotland</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywalnej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego (efektu szkodliwego) w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji
ODSS	Ogólna sumaryczna skala niesprawności (<i>Overall Disability Sum Score</i>)
OI	Okres interwencji
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)

PE	Plazmafereza (<i>Plasma Exchange</i>)
PLC	Placebo
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie działania niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SEM	Błąd standardowy (<i>Standard Error of the Mean</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
ZMF	Zespół Millera-Fishera

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej dożylnie (IVIg) w leczeniu:

- zespołu Guillaina-Barrego (GBS) – preparaty KIOVIG i Gammagard S/D,
- wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN) – preparat KIOVIG.

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT) zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) pod kątem identyfikacji badań RCT ukierunkowanych na porównanie:

- IVIg względem plazmaferezy (PE) w populacji GBS,
- IVIg względem placebo (PLC) w populacji z MMN.

Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2090 pozycji literaturowych. Do analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 68 publikacji oraz 3 publikacje uzyskane z referencji lub rejestru badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 10 badań (13 pozycji bibliograficznych).

W populacji pacjentów z GBS zidentyfikowano 5 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE, w których uczestniczyło łącznie 540 pacjentów. Wszystkie badania przeprowadzono metodą otwartej próby, bez zaślepienia. Populację docelową 4 prac reprezentowali pacjenci dorośli ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu (2 lub 3 punkty w skali GBS wg Hughes'a), natomiast w jednym badaniu kwalifikowano wyłącznie pacjentów pediatrycznych wymagających zastosowania mechanicznej wentylacji, co odpowiada 5 pkt wg skali GBS.

W populacji pacjentów z MMN odnaleziono 5 badań RCT porównujących skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PLC, obejmujących łącznie 90 pacjentów (od 5 do 44 osób). Wszystkie badania zaprojektowano jako podwójnie zaślepienie próby kliniczne, w schemacie skrzyżowanym. Populację docelową stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną MMN, przy czym w 2 pracach wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania RCT stosowali uprzednio terapię IVIg. W jednej pracy kwalifikowano zarówno pacjentów nowo zdiagnozowanych, jak i chorych, u których nastąpił nawrót choroby (pacjenci leczeni wcześniej IVIg).

■ Wyniki analizy skuteczności

Populacja GBS

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej wykazano, że IVIg stosowany w terapii pacjentów z GBS charakteryzuje się porównywalną skutecznością co PE w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o co najmniej 1 stopień po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia (wynik metaanalizy: RB = 1,09 [0,95; 1,25]),
- zmiany stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji:
 - w badaniu Brill 1996: -1,2 vs -1,0 odpowiednio w grupie IVIg i PE (różnica nieistotna statystycznie),
 - w badaniu PSGBS 1997: -0,8 vs -0,9 odpowiednio w grupie IVIg i PE (MD = 0,09 [-0,23; 0,42]),
 - w badaniu van der Meche 1992: -0,86 vs -0,37 odpowiednio w grupie IVIg i PE (MD = -0,49 [-0,92; -0,06], $p \leq 0,05$),
- czasu do odzyskania sprawności manualnej (MD = -27,00 [-57,44; 3,44], badanie Brill 1996)
- czasu do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia:
 - w badaniu PSGBS 1997: mediana 51 vs 49 dni odpowiednio w grupie IVIg i PE (różnica nieistotna statystycznie),
 - w badaniu van der Meche 1992: mediana 74 vs 69 dni odpowiednio w grupie IVIg i PE ($p = 0,07$),
- czasu hospitalizacji, którego mediana wynosiła:
 - w badaniu El-Bayoumi 2011: 16,5 vs 15,0 dni odpowiednio w grupie IVIg i PE ($p = 0,094$),
 - w badaniu PSGBS 1997: 53 vs 63 dni odpowiednio w grupie IVIg i PE (różnica nieistotna statystycznie),
- odsetka pacjentów, u których nastąpił nawrót: 3% vs 6% odpowiednio w grupie IVIg i PE (RR = 0,53 [0,16; 1,77]),
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły fluktuacje choroby: 11% vs 8% odpowiednio w grupie IVIg i PE (RR = 1,32 [0,48; 3,60]).

W badaniu van der Meche 1992 wykazano istotną statystycznie przewagę IVIg nad PE w odniesieniu do odsetka pacjentów wymagających zastosowania mechanicznej wentylacji w drugim tygodniu leczenia: 27% vs 42% odpowiednio w grupie IVIg i PE ($p < 0,05$). Z kolei u pacjentów bardziej obciążonych (badanie El-Bayoumi 2011), wymagających mechanicznej wentylacji przed rozpoczęciem leczenia, jej czas był znamienne statystycznie dłuższy w grupie IVIg niż PE (13 vs 11 dni, $p = 0,037$).

Populacja MMN

W odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących istotną poprawę sprawności wykazano:

- istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC
 - w badaniu Federico 2000: 68,8% vs 0% (RR = 23,0 [1,47; 359,95]),
 - w badaniu van der Berg 1995: 83,3% vs 0% (RR = 11,0 [0,74; 163,49]),
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg a PLC
 - w badaniu Leger 2001: 57,1% vs 28,6% (RR = 2,0 [0,53; 7,60]).

W odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem sprawności w pracy Hahn 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC zarówno w skali GNDS (11,9% vs 35,7%, $p = 0,021$), jak i ODSS (7,1% vs 31%, $p = 0,011$).

W badaniu Leger 2001 wykazano istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC w odniesieniu do średniej zmiany sprawności w stosunku do poziomu wyjściowego w ocenie pacjenta: -7 vs 0 (MD = -7 [-12; -3]).

W pracy Hahn 2013 wykazano, iż czas niezbędny do wykonania testu „9 otworów i kołków” był istotnie statystycznie krótszy w grupie IVIg w porównaniu z PLC i wynosił odpowiednio 1,16% vs 16,73% ($p < 0,001$) dla ręki dominującej i 6,67% vs 32,78% ($p < 0,001$) dla drugiej ręki, co świadczy o większej sprawności pacjentów w grupie IVIg.

W dłuższym okresie obserwacji (≥ 14 dni) w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę siły mięśni wykazano istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC:

- w badaniu Azulay 1994 (po 28 dniach): 100% vs 0% (RR = 11,0 [0,77; 158,01], $p < 0,05$),
- w badaniu Federico 2000 (po 28 dniach): 68,8% vs 0% (RR = 23,00 [1,47; 359,95]),
- w badaniu van der Berg 1995 (po 14 dniach): 100% vs 16,7% (RR = 4,33 [1,03; 18,17]).

W badaniu Hahn 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC odnośnie do odsetka pacjentów z pogorszeniem siły uścisku zarówno w ręce bardziej dotkniętej niedowładem (4,8% vs 42,9%, $p < 0,001$), jak i mniej dotkniętej niedowładem (0% vs 31%, $p < 0,001$).

W odniesieniu do średniej zmiany siły mięśni odnotowano:

- istotną statystycznie przewagę IVIg nad PLC
 - w badaniu Federico 2000 w odniesieniu do zmiany w skali NDS (-6,7 vs 2,1, $p = 0,038$) oraz zmiany w sile uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem (6,4 vs -1,0, $p = 0,0021$),
 - w badaniu Azulay 1994 w odniesieniu do średniej procentowej poprawy siły mięśni w grupie IVIg w porównaniu z PLC: 103,2% vs -1,6% (MD = 104,80 [73,90; 135,70]),
 - w badaniu Hahn 2013 w odniesieniu do średniej procentowej poprawy siły uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem w grupie IVIg w porównaniu z PLC (3,75% vs -31,38%, $p = 0,005$) oraz bardziej dotkniętej niedowładem (8,57% vs -23,96%, $p < 0,001$),
- brak istotnej statystycznie różnicy w badaniu Leger 2001 w odniesieniu do zmiany w skali MRC: 3 pkt vs 3 pkt odpowiednio w grupie IVIg i PLC (MD = 2 [-2; 9]).

W jednym badaniu nie odnotowano zniesienia bloku przewodnictwa nerwowego u żadnego z pacjentów, w pozostałych dwóch odsetek chorych, u których uzyskano zniesienie bloku przewodzenia, był on wyższy w grupie IVIg w porównaniu z PLC:

- w badaniu Federico 2000: 50% vs 0% odpowiednio w grupie IVIg i PLC (RR = 11,0 [0,69; 175,86], NNT = 2 [2,6]),
- w badaniu van der Berg 1995: 16,7% vs 0% (RR = 3,0 [0,15; 61,74]).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja GBS

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że IVIg jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną. Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem i związanych z leczeniem oraz ryzyko ich wystąpienia było niższe w grupie IVIg w porównaniu z PE i wynosiło w poszczególnych badaniach:

- dla zdarzeń niepożądanych ogółem

- 12% vs 67% (RR = 0,17 [0,06; 0,53], p = 0,07) – Brill 1996,
- 52% vs 54% (RR = 0,97 [0,57; 1,64]) – Diener 2001,
- 39 vs 68 zdarzeń (różnica istotna statystycznie) – van der Meche 1992,
- dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem
 - 5% vs 7% (RR = 0,70 [0,25; 1,95]) – PSGBS 1997.

W grupie IVIg odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (*multiple adverse events*) był istotnie statystycznie niższy u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, p<0,01, badanie van der Meche 1992). Terapia IVIg w porównaniu z PE wiązała się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia, natomiast wyższym ryzykiem wzrostu aktywności ALT 2 tyg. po rozpoczęciu terapii, przy czym po 26 tyg. odsetek pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT był porównywalny w obu grupach (4% w grupie IVIg vs 6% w grupie PE). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do: wystąpienia bolesnego rumienia w miejscu podania, bólu głowy, duszności, hipokalcemii, mieningizmu (zespół objawów charakterystycznych dla zapalenia opon mózgowych, bez zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym), prawdopodobnego zawału serca, nadciśnienia, wymiotów i nudności, posocznicy, zapalenia płuc, niedoboru fibrynogenu, zaostrzenia przewlekłej niewydolności nerek, złego samopoczucia, jak również ryzyka zgonu. Stosowanie IVIg wiązało się natomiast z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem utraty pacjentów z badania niż w przypadku PE (RR = 0,41 [0,21; 0,81]).

Populacja MMN

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że IVIg jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie IVIg niż PLC, jednakże zdarzenia o charakterze ciężkim raportowano tylko u jednego pacjenta w grupie IVIg. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych badaniach wykazano:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą IVIg i PLC w badaniu Azulay 1994 (40% vs 0%, RR = 5,0 [0,30; 83,69]) oraz Hahn 2013 (79,5% vs 76,7%, RR = 1,04 [0,83; 1,29]),
- istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie IVIg w porównaniu z PLC w badaniu Federico 2000 (81,3% vs 6,3%, RR = 13,0 [1,92; 87, 99]).

Do działań niepożądanych zgłaszanych znamienne częściej w grupie IVIg należały: ból głowy, ból gardła, choroba grypopodobna, skurcz mięśni oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Stosowanie IVIg wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia pogorszenia neurologicznego raportowanego w ramach analizy bezpieczeństwa (RR = 0,39 [0,21; 0,71]).

■ Wnioski końcowe

Populacja GBS

W populacji pacjentów z GBS korzyści kliniczne wynikające ze stosowania IVIg są porównywalne z zabiegiem PE. Na podstawie wyników badań włączonych do analizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg a PE w odniesieniu do poprawy sprawności, czasu hospitalizacji, odsetka pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby. Terapia IVIg charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z PE oraz mniejszym ryzykiem przedwczesnego zakończenia leczenia. Dodatkowo, terapia IVIg jest wygodniejsza dla pacjenta, nie wymaga użycia specjalistycznego sprzętu i jest łatwiej dostępna.

Populacja MMN

W populacji pacjentów z MMN stosowanie IVIg jest skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu z PLC, przyczyniającą się do poprawy sprawności chorych poprzez zwiększenie siły mięśni. Działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie IVIg niż PLC, jednakże ciężkie działania niepożądane raportowano tylko u jednego pacjenta w grupie IVIg.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa:

- preparatu KIOVIG (immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) oraz wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN),
- preparatu Gammagard S/D (immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie) w leczeniu zespołu Guillaina-Barrégo (GBS).

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia tabela poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
GBS	
Populacja	Pacjenci z zespołem Guillaina-Barrégo
Interwencja	Immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG i Gammagard S/D podawana dożylnie w ramach programu lekowego
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w lecznictwie szpitalnym, • plazmafereza.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stopnia niesprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana stopnia niesprawności ○ odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 pkt ○ czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności ○ czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia • czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji • hospitalizacja • nawrót choroby
Analiza skuteczności	
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie) • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) • zgon
Metodyka badań	RCT
MMN	
Populacja	Pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową
Interwencja	Immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG podawana dożylnie w ramach programu lekowego

Obszar	Kryteria włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w leczeniu szpitalnym, • placebo dodane do leczenia objawowego (BSC).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stopnia niesprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę ○ odsetek pacjentów z pogorszeniem ○ zmiana stopnia niesprawności • ocena siły mięśni <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w odniesieniu do siły mięśni ○ odsetek pacjentów uzyskujących pogorszenie w odniesieniu do siły mięśni ○ średnia zmiana siły mięśni • odsetek pacjentów, u których uzyskano zniesienie co najmniej jednego bloku przewodnictwa nerwowego • redukcja bloku przewodzenia
Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie) • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) • zgony
Metodyka badań	RCT

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Zespół Guillaina-Barrégo

2.1.1. Definicja

Zespół Guillaina-Barrégo (GBS) to heterogenna pod względem manifestacji klinicznej grupa ostrych, nabytych neuropatii o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, powstająca z udziałem mechanizmów autoimmunologicznych. [1, 2]

2.1.2. Klasyfikacja

Wśród GBS wyróżnić można kilka podtypów:

- ostra zapalna demielinizacyjna poliradikulopatia (*acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy*, AIDP) – klasyczna postać zespołu GBS,
- ostra aksonalna neuropatia ruchowa (*acute motor axonal neuropathy*, AMAN) – charakteryzuje się uszkodzeniem wyłącznie nerwów ruchowych oraz brakiem cech demielinizacji,
- ostra aksonalna neuropatia ruchowo-czuciowa (*acute motor-sensory axonal neuropathy*, AMSAN) – cięższa i bardziej rozległa postać GBS, przebiegająca z zajęciem nerwów ruchowych i czuciowych,
- zespół Millera-Fishera (ZMF) – bardzo rzadka postać GBS, cechująca się występowaniem oftalmoplegii zewnętrznej, ataksji oraz arefleksji,
- inne odmiany (częściowe i funkcjonalne). [2]

2.1.3. Etiologia i patogenez

Do czynników indukujących procesy autoimmunologiczne skierowane przeciwko nerwom obwodowym należą:

- zakażenie bakteryjne (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma Pneumoniae*),
- zakażenie wirusowe (EBV, CMV, WZW, wirus grypy),
- szczepienia ochronne (np. przeciwko grypie),
- znieczulenie ogólne,
- poród,
- inne czynniki. [1, 2]

Istotnym czynnikiem zachorowania na GBS jest przebycie infekcji górnych dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego, które stwierdza się u ok. 67–75% chorych. Infekcje te występują zazwyczaj

kilka tygodni przed pojawieniem się pierwszych objawów neurologicznych. [2, 3] W roku 1976 w USA opisano szczególny wzrost zapadalności na GBS po szczepieniu przeciwko grypie (*swine flu*), który jednakże nie powtórzył się w kolejnych latach. [2, 4] U ok. 1/3 chorych nie udaje się ustalić czynnika indukującego GBS. [2]

Do uszkodzenia nerwów obwodowych w przebiegu GBS dochodzi wskutek mechanizmów autoimmunologicznych na drodze komórkowej bądź humoralnej. [5, 6] W przypadku reakcji komórkowej, aktywowane przez infekcję limfocyty T łączą się z antygenami na powierzchni komórki Schwanna, powodując migrację makrofagów w kierunku zajętego nerwu oraz zwiększając ich aktywność fagocytarną. Aktywowane makrofagi uwalniają mediatory stanu zapalnego, co prowadzi do uszkodzenia mieliny. [3, 5] W przypadku drogi humoralnej infekcja aktywuje limfocyty B, które zaczynają produkować przeciwciała, wiążące się z powierzchnią komórek Schwanna i neuronu aktywując układ dopełniacza, prowadząc do wytworzenia kompleksu atakującego błonę komórki, a w konsekwencji do jej uszkodzenia. Reakcji pomiędzy przeciwciałami, antygenami mieliny oraz neuronu towarzyszy nacieczenie nerwu przez makrofagi, co powoduje jego dalsze uszkodzenie. [5] Wykazano też, że wiązanie się przeciwciał z antygenami błony komórkowej neuronu w okolicy przewężeń Ranviera blokuje kanały sodowe, co skutkuje spowolnieniem przewodnictwa nerwowego na skutek zaburzeń polaryzacji komórki. [5] Do zahamowania reakcji zapalnej w obrębie nerwu dochodzi na skutek działania makrofagów, które indukują apoptozę limfocytów T oraz wydzielanie cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 czy transformujący czynnik wzrostu β . [3]

Jednym z najważniejszych mechanizmów leżących u podstaw skierowania aktywności układu immunologicznego przeciwko tkance nerwowej w wyniku przebytej infekcji jest mimikra molekularna. Podstawą tego zjawiska jest homologia i podobieństwo strukturalne, serologiczne i funkcjonalne pomiędzy antygenami drobnoustrojów a tkankami organizmu gospodarza. Mimikra molekularna to zdolność wytwarzania przez patogeny przeciwciał reagujących z antygenami gospodarza, czyli przeciwciał krzyżowo-reagujących. [6] Przykładem zakażenia o udowodnionym patogenetycznym związku z zapalną neuropatią w GBS jest infekcja *Campylobacter jejuni*. W tym przypadku dochodzi do reakcji krzyżowej pomiędzy lipooligosacharydami będącymi głównym składnikiem ściany komórki bakteryjnej a gangliozydami znajdującymi się na powierzchni komórek Schwanna (głównie GM1, GD1a, GD1b, GQ1b). Zakażenie tym drobnoustrojem może poprzedzać każdy podtyp GBS, jednak najczęściej poprzedza postać aksonalną AMAN. U chorych z GBS wykrywa się przeciwciała, które są charakterystyczne dla danej postaci GBS (Tabela 2). [2, 4, 6, 7]

Tabela 2.
Przeciwciała wykrywane u pacjentów w poszczególnych podtypach GBS

Podtyp GBS	Przeciwciała w surowicy
AIDP	brak
AMAN	GM1, GD1a
AMSAN	GM1, GD1a
ZMF	GQ1b, GT1a

2.1.4. Epidemiologia

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano żadnych badań dotyczących epidemiologii GBS w Polsce. W związku z tym poszukiwano innych wiarygodnych źródeł zawierających europejskie oraz światowe dane epidemiologiczne.

Według różnych badań epidemiologicznych roczna zapadalność na GBS waha się w przedziale od 1,2 do 1,9/100 000 osób w Europie oraz od 0,6 do 4/100 000 osób na świecie. Choroba występuje około 1,5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, a ryzyko zachorowania zwiększa się wraz z wiekiem, od 1/100 000 u osób poniżej 30 r.ż. do około 4/100 000 w populacji powyżej 75 r.ż. [6] Najczęściej występującym wariantem GBS jest AIDP (85% przypadków), z kolei zespół Millera–Fishera występuje znacznie rzadziej i stanowi ok. 5% chorych na GBS. [6] W Europie i Ameryce Północnej postać aksonalna GBS występuje u 5% pacjentów, podczas gdy w Ameryce Środkowej i Południowej oraz w Chinach i Japonii u 30–47%. [8, 9]

W latach 2000–2009 w Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie kohortowe, do którego włączano pacjentów z GBS. Łączny okres obserwacji wynosił 50 290 898 osobo lat. Na podstawie wyników stwierdzono, że roczna zapadalność na GBS wynosiła 1,72/100 000 osób. Dodatkowo stwierdzono, iż ryzyko zachorowania zwiększało się wraz z wiekiem o 50% na każde kolejne 10 lat życia. Obserwowano również różnice w zapadalności związane z porą roku. Ryzyko zachorowania na GBS było o 15% wyższe zimą i wiosną w porównaniu z latem oraz jesienią. [10]

W 2011 r. opublikowano pracę, w której podjęto się metaanalizy badań dotyczących zapadalności na GBS. W pracy uwzględniono 16 badań przeprowadzonych w Europie i Ameryce Północnej, które obejmowały 1643 przypadki GBS i 152,7 miliona osobo lat. Średnia zapadalność na GBS, oszacowana na podstawie danych z 16 badań, wynosiła 0,94/100 000 osobo lat i wahała się, w zależności od badania, od 0,81 do 1,89/100 000 osobo lat. Potwierdzono również wcześniejsze obserwacje, iż ryzyko wystąpienia GBS jest skorelowane z wiekiem (wzrost o 20% na każde kolejne 10 lat życia), oraz że choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. [11]

Liczebność pacjentów z GBS w Polsce oszacowano na podstawie danych NFZ raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP). Kod rozpoznania ICD-10 dla GBS to G61.0, które może być przypisane do grupy:

- A30 – Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni,
- A31 – Choroby nerwów obwodowych,
- P05 – Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne) (wiek <18 r.ż.),
- E9 – lista dodatkowa (do wskazania chorób współistniejących w grupach E86 – Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne oraz E87 – Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.),

Epw – lista powikłań i chorób współistniejących (do rozpoznania w ramach grup E05, E16, E53, E56 oraz E61). [12]

Z uwagi na fakt, iż rozpoznanie zasadnicze GBS wykazywane jest jedynie w grupach A30, A31 oraz P05 (w pozostałych grupach GBS to choroba współistniejąca), w szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględniono jedynie dane dotyczące tych trzech grup JGP.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę wystąpień oraz udział rozpoznań z listy kierunkowej (G61.0 wg kodów ICD10) w grupach A30, A31 i P05 w latach 2009–2012.

Tabela 3.
Dane dotyczące pacjentów z GBS na podstawie statystyk JGP [13]

Rok	A30		A31		P05	
	Liczba wystąpień	% GBS	Liczba wystąpień	% GBS	Liczba wystąpień	% GBS
2009	1 709	10,42	16 612	1,58	3 476	1,06
2010	2 217	9,02	15 350	1,85	3 611	mniej niż 1%
2011	2 578	10,67	15 138	1,73	3 372	mniej niż 1%
2012	2 382	10,24	14 963	1,84	4 596	mniej niż 1%

Z przedstawionych danych wynika, że liczba pacjentów ze zdiagnozowanym GBS w roku 2009 wynosiła 477 w kolejnych latach następował wzrost liczby pacjentów z GBS. W roku 2012 w Polsce z powodu GBS leczonych było 565 osób (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczba pacjentów z GBS w latach 2009–2012 – na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem GBS			
	A30	A31	P05	Łącznie
2009	178	262	37	477
2010	200	284	36	520
2011	275	262	34	571
2012	244	275	46	565

2.1.5. Obraz kliniczny

GBS to choroba najczęściej uogólniona, przejawiająca się deficytem neurologicznym obejmującym kończyny górne i dolne oraz mięśnie tułowia. Występują jednak również postaci ogniskowe, takie jak obustronne porażenie nerwów twarzowych z parastezjami czy niedowład gardłowo-szyjno-ramienny. [5]

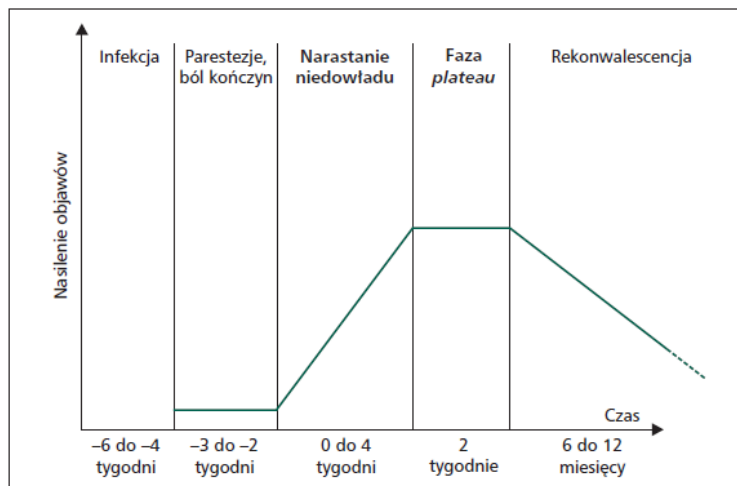
Do pierwszych objawów GBS należą osłabienie siły mięśniowej (w pierwszej kolejności kończyn dolnych, a następnie górnych oraz tułowia), parastezje oraz bóle mięśniowe. U ok. 36% chorych dolegliwości bólowe poprzedzają pojawienie się niedowładu. Objawy charakterystyczne dla poszczególnych podtypów GBS przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5). [2, 3, 5]

Tabela 5.
Objawy charakterystyczne dla poszczególnych postaci GBS

Podtyp GBS			
AIDP	AMAN	AMSAN	ZMF
<ul style="list-style-type: none"> • symetryczne osłabienie mięśni kończyn • osłabienie lub zniesienie odruchów głębokich • bóle o charakterze radikulopatii w okolicy lędźwiowej lub łopatkowej • osłabienie mięśni twarzy • parestezja palców stóp (rzadziej dłoni) • zaburzenia ukł. autonomicznego (arytmia, gwałtowne zwwyżki ciśnienia, hipotonia ortostatyczna, zatrzymanie moczu) 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy podobne jak w przypadku AIDP • brak objawów czuciowych • częstsze występowanie niewydolności oddechowej, rzadsze uszkodzenie nerwów czaszkowych 	<ul style="list-style-type: none"> • objawy podobne jak w przypadku AMAN • objawy czuciowe 	<ul style="list-style-type: none"> • oftalmoplegia zewnętrzna • ataksja • refleksja • osłabienie mięśni twarzy i mięśni opuszkowych

W typowym przebiegu klinicznym GBS objawy osiągają fazę szczytową w ciągu pierwszych 2 tyg. od zachorowania, przy czym maksymalny czas narastania objawów neurologicznych wynosi 4 tyg. Przez kolejne 2 tyg. trwa faza *plateau*, a następnie faza zdrowienia trwająca nawet 6–14 mies., w której niedowład ustępuje (Rysunek 1). [3, 5]

Rysunek 1.
Typowy przebieg GBS [5]



2.1.6. Rozpoznanie

Identyfikacja GBS jest możliwa na podstawie obrazu klinicznego, analizy płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania elektrofizjologicznego. Diagnoza, szczególnie w początkowej fazie choroby, opiera się na objawach klinicznych, a dodatkowe badania mają głównie charakter różnicujący.

Do kryteriów klinicznych rozpoznania GBS należą:

- postępujący niedowład więcej niż jednej kończyny,
- zniesienie lub osłabienie odruchów ścięgowych,
- narastanie objawów w okresie od kilku dni do 4 tyg. w postaci ostrej oraz w okresie od 4 do 6 tyg. w postaci podostrej. [1, 14]

Wśród kryteriów elektrofizjologicznych znajdują się:

- wydłużenie latencji lub brak fali F,
- zwolnienie szybkości przewodzenia nerwowego lub blok przewodzenia. [1, 14]

Badanie przewodnictwa nerwowego oraz badanie elektromiograficzne są szczególnie pomocne przy ustalaniu typu uszkodzenia nerwu, jak również stopnia odnerwienia, i mają istotne znaczenie przy ustalaniu rokowania. [14]

Kryterium patomorfologicznym rozpoznania GBS jest rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wzrost stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym do 2,0 g/l (przy prawidłowej lub nie przekraczającej 50/mm³ liczbie komórek jednojądrzastych) obserwowany jest u 80% chorych z GBS. W początkowej fazie choroby stężenie białka może być prawidłowe, a jego maksymalny wzrost obserwowany jest pomiędzy 4. a 6. tyg. choroby. [1, 14]

Dodatkowym testem potwierdzającym diagnozę jest badanie serologiczne, w którym identyfikuje się przeciwciała przeciwko gangliozdom, typowe dla poszczególnych podtypów GBS. [14]

W diagnostyce różnicowej GBS należy uwzględnić:

- neuropatie metaboliczne:
 - polineuropatia w przebiegu porfirii,
 - pleksopatia lędźwiowo-krzyżowa w przebiegu cukrzycy,
 - ciężka hipofosfatemia, hipokaliemia, hipermagnezemia,
- porażenia okresowe:
 - rodzinne (hipokaliemiczne, hiperkaliemiczne, normokaliemiczne wrażliwe na potas, zespół Andersena),
 - nabyte (wtórne do hipokaliemii lub hiperkaliemii),
- neuropatie związane z zakażeniami:
 - błonicą,
 - boreliozą,
 - brucelozą,
 - polio,
 - wścieklizną,
 - wirusem Zachodniego Nilu,
 - HIV,
- neuropatie toksyczne powodowane przez:
 - rozpuszczalniki organiczne,

- metale ciężkie,
- zatrucie rybami i skorupiakami zawierającymi neurotoksyny,
- neuropatie związane z zapaleniem naczyń:
 - toczeń rumieniowaty,
 - reumatoidalne zapalenie stawów,
 - wieloguzkowe zapalenie tętnic,
- inne neuropatie:
 - w przebiegu sarkoidozy,
 - zespołów paraneoplastycznych,
- GBS towarzyszący nowotworom (rak płuca, ziarnica złośliwa, chłoniaki, szpiczaki),
- inne:
 - neuromiopatie stanu krytycznego,
 - miastenia,
 - zespoły miasteniczne,
 - botulizm,
 - patologie rdzenia kręgowego/pnia mózgu. [14]

Ze względu na odmienne postępowanie terapeutyczne szczególnie istotne jest różnicowanie z polineuropatią w przebiegu porfirii, a w przypadku postaci podostrej z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną. [14]

Wg kryteriów opracowanych przez *Brighton Collaboration* w 2011 r. rozpoznanie GBS jest możliwe na 3 poziomach, w zależności od rodzaju wykonanych badań dodatkowych oraz ich wyników. Należy dążyć do najwyższego (pierwszego) poziomu pewności diagnostycznej (Tabela 6, Tabela 7). [5, 15]

Tabela 6.
Kryteria rozpoznania GBS wg *Brighton Collaboration* z 2011 r. [15]

Poziom pewności diagnostycznej	Kryteria rozpoznania
1	<ul style="list-style-type: none"> ● obustronny wiotki niedowład kończyn ● osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem ● jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i> ● odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS ● rozszczepienie białkowo-komórkowe (stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym > prawidłowej wartości i liczba leukocytów <50/μl) ● brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowładu
2	<ul style="list-style-type: none"> ● obustronny wiotki niedowład kończyn ● osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem ● jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i> ● liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym <50/μl (z lub bez podwyższenia stężenia białka) lub wyniki płynu mózgowo-rdzeniowego są niedostępne ● odchylenia w badaniach neurofizjologicznych typowe dla GBS ● brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowładu
3	<ul style="list-style-type: none"> ● obustronny wiotki niedowład kończyn ● osłabione lub zniesione odruchy ścięgniste w kończynach objętych niedowładem ● jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i>

Poziom pewności diagnostycznej	Kryteria rozpoznania
	<ul style="list-style-type: none"> • brak innej zidentyfikowanej przyczyny niedowładu

Tabela 7.
Kryteria rozpoznania podtypu ZMF wg *Brighton Collaboration* z 2011 r. [15]

Poziom pewności diagnostycznej	Kryteria rozpoznania
1	<ul style="list-style-type: none"> • obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych i ataksja • brak niedowładu kończyn • jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i> • rozszczepienie białkowo-komórkowe (stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym > prawidłowej wartości i liczba leukocytów <50/μl) • prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego lub cechy zajęcia wyłącznie nerwów czuciowych • brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych • brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów
2	<ul style="list-style-type: none"> • obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych i ataksja • brak niedowładu kończyn • jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i> • liczba leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym <50/μl (z lub bez podwyższenia stężenia białka) lub prawidłowy wynik badania przewodnictwa nerwowego lub cechy zajęcia tylko nerwów czuciowych • brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych • brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów
3	<ul style="list-style-type: none"> • obustronna oftalmoplegia i obustronne osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgniastych i ataksja • brak niedowładu kończyn • jednofazowy przebieg choroby i czas od wystąpienia objawów do osiągnięcia ich maksymalnego natężenia od 12 godz. do 28 dni, a następnie faza <i>plateau</i> • brak zaburzeń świadomości i cech uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych • brak innej zidentyfikowanej przyczyny objawów

2.1.7. Powikłania i rokowanie

W większości przypadków pacjenci po przebytych GBS wracają do zdrowia lub stwierdza się u nich niewielki deficyt neurologiczny. W przypadku ok. 20% pacjentów po chorobie pozostaje trwała i znaczna niepełnosprawność ruchowa, a u 60–70% występują objawy zwiększonej męczliwości. Niekiedy w wyniku zaburzeń autonomicznych w ostrej fazie i innych powikłań dochodzi do zgonu. Śmiertelność w przebiegu GBS wynosi 4–15%. [2]

Do najczęstszych powikłań GBS zalicza się:

- niewydolność oddechową wymagającą mechanicznej wentylacji (25% chorych),
- porażenie mięśni opuszkowych grożące zachłyśnięciem,
- zaburzenia rytmu serca (ok. 60% chorych),
- zakrzepica żylna u chorych unieruchomionych. [1]

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się:

- starszy wiek,

- ciężki, szybko postępujący przebieg choroby,
- przedłużona mechaniczna wentylacja (>1 mies.),
- utrzymujące się zmiany w badaniu EMG,
- choroba płuc w wywiadzie. [2]

Zwykle przebieg GBS jest jednofazowy, jednak u ok. 10% pacjentów po początkowej poprawie w pierwszych tygodniach od zachorowania następuje nawrót, a u ok. 2–3% chorych nawrót następuje w kolejnych latach. [2]

2.1.8. Leczenie

Leczenie GBS uzależnione jest od stopnia nasilenia objawów klinicznych oraz od fazy choroby. Ze względu na częste powikłania w postaci niewydolności oddechowej lub zaburzeń układu vegetatywnego zaleca się, aby leczenie odbywało się w ośrodkach dysponujących oddziałem intensywnej terapii. [2, 14]

Głównym celem terapii GBS jest łagodzenie objawów oraz spowolnienie postępu choroby. Uznany i skutecznym sposobem swoistego leczenia GBS jest postępowanie immunomodulujące, w ramach którego wyróżnia się plazmaferezę oraz dożylną podanie immunoglobulin, przy czym obie metody uważane są za równoważne. Leczenie immunomodulujące wpływa na skrócenie czasu trwania ostrej fazy choroby. [14]

Plazmafereza to metoda inwazyjna, polegająca na wymianie od 3,0 do 3,5 l osocza w ciągu jednego zabiegu (ok. 40–50 ml/kg m.c.). Zabiegi powtarza się 3–5 razy w ciągu 7–14 dni. Plazmaferezę można stosować w ciągu 4 tyg. od zachorowania, jednakże najlepsze efekty można uzyskać stosując ją w początkowym okresie choroby, tj. przed upływem 14 dni od zachorowania. Zabieg wiąże się z koniecznością kontroli pełnej morfologii krwi (przed i po zabiegu) i oznaczeniem stężenia IgG (po zabiegu) oraz ewentualnym uzupełnieniu niedoborów IgG. Terapia ta jest zalecana u pacjentów z niewydolnością oddechową, z głęboką niesprawnością (niechodzący) lub z zespołem opuszkowym. [2, 3, 6, 14]

W wielu ośrodkach neurologicznych leczeniem z wyboru jest dożylna podanie Ig, gdyż jest to metoda bezpieczniejsza i łatwiejsza niż PE. Terapia IVIg zalecana jest w umiarkowanej i ciężkiej postaci GBS. Najczęściej stosuje się ją w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni. Terapię należy rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, najlepiej przed upływem 14 dni od zachorowania. W przypadku braku odpowiedzi po zastosowaniu pierwszego pełnego cyklu podania IVIg korzystne może być powtórzenie schematu. [2, 5, 14, 16]

Ze względu na brak udowodnionej skuteczności nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów, jak również równoczesnego stosowania PE oraz IVIg. [2, 5, 14, 16]

Ze względu na charakter i przebieg choroby w terapii GBS należy uwzględnić również:

- zapobieganie powikłaniom,
- leczenie objawowe,
- rehabilitację,
- dostęp do oddziałów intensywnej terapii.

Istotnym elementem terapii GBS jest leczenie bólu, który może mieć pochodzenie stawowo-mięśniowe lub neuropatyczne. Leczenie bólu opiera się na zastosowaniu tzw. drabiny analgetycznej, która zakłada rozpoczęcie leczenia od paracetamolu, poprzez niesteroidowe leki przeciwzapalne, a w przypadku braku poprawy – podanie opioidów. W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się karbamazepinę, amitryptylinę lub gabapentynę. [2]

Chorzy o dużym stopniu niesprawności (unieruchomieni) wymagają stosowania stałej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, aż do czasu odzyskania dobrej sprawności. W tym celu chorym najczęściej podaje się heparyny drobnocząsteczkowe wraz z zastosowaniem metod fizykalnych. [2]

Terapia GBS musi uwzględniać także właściwą pielęgnację, odżywianie oraz rehabilitację, która powinna być wdrażana już na początku choroby, gdyż ma to istotny wpływ na uzyskanie przez pacjenta jak najlepszej sprawności ruchowej. [2]

2.1.9. Ocena stopnia niesprawności pacjentów

Ze względu na fakt, iż GBS to choroba przejawiająca się deficytem neurologicznym istotnym zagadnieniem jest ocena funkcjonalności pacjenta, będąca odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego.

Jedną z najstarszych i najczęściej używanych skal oceniających niesprawność pacjentów z GBS jest 7–punktowa skala opracowana w 1978 r. przez Hughesa, uwzględniająca ocenę zdolności wykonywania czynności manualnych, samodzielnego poruszania się oraz konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej. [17] Wynik mieści się w granicach od 0 (brak objawów choroby) do 6 (zgon). [17–19] W części badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z GBS zastosowano zmodyfikowaną skalę Hughesa, w której nacisk położono na zdolność do poruszania się (zdolność chorego do biegu, samodzielne przejście 5 lub 10 m). [18, 19] Szczegółowy opis skali wraz z modyfikacjami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Skala oceny niesprawności GBS wg Hughesa wraz z modyfikacjami [17–19]

Stopień niesprawności	Opis	
	Skala Hughesa	Skala zmodyfikowana
0	Pacjent zdrowy, brak objawów GBS	
1	Objawy o niewielkim nasileniu - pacjent zdolny do wykonywania czynności manualnych	Pacjent zdolny do biegu

Stopień niesprawności	Opis	
	Skala Hughesa	Skala zmodyfikowana
2	Pacjent zdolny do chodzenia bez pomocy, ale niezdolny do wykonywania czynności manualnych	Samodzielne przejście 5 lub 10 m w otwartej przestrzeni
3	Pacjent zdolny do chodzenia z pomocą drugiej osoby lub z użyciem laski, kul lub innych urządzeń	Przejście z pomocą 5 lub 10 m
4	Pacjent przykuty do łóżka lub wózka	
5	Pacjent wymagający mechanicznej wentylacji	Pacjent wymagający mechanicznej wentylacji przynajmniej przez część dnia lub nocy
6	Zgon	

2.2. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

2.2.1. Definicja

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (*multifocal motor neuropathy*, MMN) należy do czysto ruchowych postaci neuropatii. Charakteryzuje się powoli postępującym, asymetrycznym, odsiebnym niedowładem kończyn. [20]

2.2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia MMN nie jest do końca znana, ale najprawdopodobniej ma podłoże autoimmunologiczne, gdyż u pacjentów leczonych IgG uzyskuje się dobrą odpowiedź, a ponadto u części chorych (20–85%) stwierdza się obecność przeciwciał IgM przeciwko gangliozydom GM1, aczkolwiek ich rola pozostaje niejasna. Gangliozydy GM1 są usytuowane głównie w okolicy przewężeń Ranviera i odpowiadają za grupowanie kanałów jonowych. Przeciwciała anti-GM1 zaburzają funkcjonowanie nerwów ruchowych, prowadząc do bloku przewodzenia. [20, 21]

2.2.3. Epidemiologia

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano żadnych badań na temat epidemiologii MMN w Polsce. W związku z tym poszukiwano innych wiarygodnych źródeł zawierających europejskie oraz światowe dane epidemiologiczne (Tabela 9).

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa jest chorobą rzadką, a dane epidemiologiczne są ograniczone. [22, 23] Częstość występowania MMN w Europie wynosi 0,53–0,59/100 000 osób. [24, 25] Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, u 80% pacjentów objawy pojawiają się pomiędzy 20. a 50. rokiem życia. [23] Odnotowywane były też pojedyncze przypadki wystąpienia MMN u dzieci. [26, 27]

Tabela 9.
Częstość występowania MMN

Badanie	Kraj	Lata	Liczba zidentyfikowanych przypadków MMN	Wielkość badanej populacji	Chorobowość MMN / 100 000 osób
Cats 2010 [24]	Holandia	2007	97	16 570 610	0,59
Mahdi-Rogers 2014 [25]	Wielka Brytania	2008	19	3 557 352	0,53
Razem	–	–	116	20 127 962	0,58

Średnia chorobowość MMN określona na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych wynosi 0,58/100 000 osób. Na podstawie uwzględnionych danych oraz liczebności Polski w 2012 r. (38 533 299 [28]) oszacowano liczbę pacjentów z MMN, która w 2012 r. wynosiła 222 chorych.

2.2.4. Obraz kliniczny

MMN to choroba postępująca powoli, zazwyczaj bez samoistnych remisji. [22] Pierwszym objawem choroby jest asymetryczny niedowład w kończynach górnych lub rzadziej (u ok. 10–30% pacjentów) w kończynach dolnych. Niedowład występuje zwykle w obrębie mięśni unerwianych przez określone nerwy ruchowe – najczęściej nerw pośrodkowy, łokciowy, promieniowy i piszczelowy. Na początku choroby może także wystąpić niedowład mięśni barków lub uogólniony niedowład. Bardzo rzadko dochodzi do zajęcia nerwu podjęzykowego, nerwów gałkoruchowych lub wielu nerwów czaszkowych oraz nerwów oddechowych. Asymetria objawów utrzymuje się zwykle przez lata. Po kilku latach trwania choroby u 50% pacjentów dochodzi do zaniku mięśni. U pacjentów mogą pojawić się także subiektywne zaburzenia czucia, fasykulacje, kurcze mięśni, osłabienie odruchów ścięgniastych w zajętych mięśniach. [20–22]

2.2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie MMN opiera się głównie na badaniu klinicznym oraz wynikach badania elektrofizjologicznego, które pozwala stwierdzić blok przewodzenia.

Kryteria kliniczne rozpoznania MMN zostały opracowane przez Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych i Towarzystwo Badania Nerwów Obwodowych (*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society*, EFNS/PNS) w 2010 r. Obejmują one:

- **kryteria konieczne** (muszą być spełnione):
 - powoli lub skokowo postępujące asymetryczne osłabienie kończyn z objawami uszkodzenia w obszarze unerwienia co najmniej 2 nerwów ruchowych od co najmniej 1 mies. (zwykle od 6 mies.),
 - brak obiektywnych zaburzeń czucia z wyjątkiem niewielkich zaburzeń czucia wibracji w kończynach dolnych,

- **kryteria podtrzymujące** rozpoznanie:
 - przewaga zajęcia kończyn górnych (u ok. 10% pacjentów na początku choroby może przeważać zajęcie kończyn dolnych),
 - osłabienie lub brak odruchów głębokich w zajętej kończynie,
 - brak objawów ze strony nerwów czaszkowych (opisywano zajęcie nerwu XII),
 - skurcze i fascykulacje w zajętej kończynie,
 - dobra odpowiedź na leczenie immunomodulujące,
- **kryteria wykluczające:**
 - objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego,
 - istotne objawy opuszkowe,
 - zaburzenia czucia (istotniejsze niż niewielkie obniżenie czucia wibracji w kończynach dolnych),
 - symetryczny, rozlany niedowład w początkowym okresie choroby. [29]

Wykonanie badania elektrofizjologicznego pozwala na stwierdzenie występowania bloku przewodzenia, definiowanego jako ogniskowe zaburzenia przewodzenia na odcinku nerwu o długości 3–10 cm we włóknach ruchowych, który występuje w wielu odcinkach tego samego nerwu lub w kilku nerwach poza obszarami cieśni anatomicznych. Ma on charakter zlokalizowany i utrwalony. U części pacjentów z MMN blok przewodzenia nie występuje, co może wynikać z faktu, iż włókna ruchowe, w których znajdował się blok przewodzenia w przeszłości, uległy zwyrodnieniu aksonalnemu lub blok zlokalizowany jest w miejscach niedostępnych przy rutynowej diagnostyce. [20, 21] Kryteria rozpoznania bloku przewodzenia zgodnie z wytycznymi EFNS/PNS z 2010 r. przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10). [29]

Tabela 10.
Kryteria rozpoznania bloku przewodzenia ruchowego wg EFNS/PNS z 2010 r.

Kryteria rozpoznania	
Pewny blok przewodzenia	<ul style="list-style-type: none"> • Spadek CMAP o min. 50% w dowolnym odcinku nerwu pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego • Amplituda odpowiedzi CMAP >1 mV i >20% dolnej granicy normy, wydłużenie czasu odpowiedzi proksymalnej do dystalnej ≤30%
Prawdopodobny blok przewodzenia	<ul style="list-style-type: none"> • Spadek CMAP o min. 30% w długim segmencie nerwu kończyny górnej (nadgarstek – łokieć lub łokieć – pacha) z wydłużeniem czasu odpowiedzi proksymalnej do dystalnej ≤30% lub • Spadek CMAP o min. 50% w długim segmencie nerwu kończyny górnej (nadgarstek – łokieć lub łokieć – pacha) z wydłużeniem czasu odpowiedzi proksymalnej do dystalnej >30%
Kryteria dodatkowe	
Prawidłowe przewodzenie we włóknach czuciowych w odcinkach nerwów ze stwierdzonym blokiem przewodzenia ruchowego	
Blok przewodzenia zlokalizowany poza miejscami typowymi dla zespołów uciskowych	

CMAP – powierzchnia potencjału czynnościowego z mięśnia (*compound muscle action potential*)

Do badań dodatkowych podtrzymujących rozpoznanie MMN zalicza się:

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego – zwiększone stężenie białka (nie przekraczające 1 g/l może świadczyć o rozpoznaniu MMN), ale u 2/3 chorych z MMN stężenie białka jest w normie (<0,45 g/l);

- poziom przeciwciał anti-GM1 w surowicy – stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał anti-GM1 przy spełnieniu kryteriów klinicznych przemawia za rozpoznaniem, jednak brak tych przeciwciał nie wyklucza rozpoznania MMN;
- rezonans magnetyczny splotu barkowego – stwierdzenie wzrostu sygnału w obrazie T2, który odpowiada zapalnemu obrzękowi nerwów przemawia za MMN.

Zwiększone miano przeciwciał anti-GM1, zwiększone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecność typowych zmian w rezonansie magnetycznym oraz poprawa po leczeniu IgG stanowią kryteria dodatkowe, pozwalające potwierdzić rozpoznanie MMN. [29]

Zgodnie z wytycznymi EFNS/PNS w zależności od stopnia pewności co do rozpoznania MMN zdefiniowano 3 kategorie diagnostyczne, które przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). [29]

Tabela 11.
Kategorie diagnostyczne wg EFNS/PNS z 2010 r.

Kategoria diagnostyczna	Kryteria
Pewne MMN	<ul style="list-style-type: none"> • Spełnione kryteria kliniczne konieczne i wykluczające oraz pewny blok przewodzenia w jednym nerwie
Prawdopodobne MMN	<ul style="list-style-type: none"> • Spełnione kryteria kliniczne konieczne i wykluczające oraz prawdopodobny blok przewodzenia w co najmniej 2 nerwach • Spełnione kryteria kliniczne konieczne i wykluczające oraz prawdopodobny blok przewodzenia w jednym nerwie i co najmniej dwa kryteria dodatkowe
Możliwe MMN	<ul style="list-style-type: none"> • Spełnione kryteria kliniczne konieczne i prawidłowe przewodzenie we włóknach czuciowych oraz dobra odpowiedź na immunoterapię • Spełnione kryteria kliniczne konieczne i wykluczające z objawami tylko w jednym nerwie oraz pewny lub prawdopodobny blok przewodzenia ruchowego

Rozpoznanie MMN wymaga różnicowania przede wszystkim ze schorzeniami neuronu ruchowego oraz z innymi neuropatiami autoimmunologicznymi. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

- stwardnienie zanikowe boczne,
- postępujący zanik mięśni,
- wiszące / cepowate ręce (*flail arms syndrome*),
- zespół Hirayamy,
- przewlekłą zapalną polineuropatię demielinizacyjną (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), w tym: zespół Lewisa-Sumnera oraz ruchowa postać CIDP. [20]

2.2.6. Powikłania i rokowanie

MMN to choroba postępująca przez wiele lat, bardzo rzadko prowadzi jednak do zgonu. W przypadku braku leczenia u ok. 80% chorych stwierdza się średni lub znaczący stopień niesprawności. [20, 22]

2.2.7. Leczenie

W przypadku MMN leczeniem z wyboru jest dożylnie podawanie IgG. Celem terapii jest złagodzenie objawów oraz spowolnienie postępów choroby, nie zapewnia ona jednak całkowitego wyleczenia. Podawanie IgG zaleca się w przypadku MMN z istotnym stopniem niesprawności. Zwykle całkowita dawka początkowa wynosi 2 g/kg m.c. podawana w ciągu 2–5 dni. W przypadku wystąpienia dobrej odpowiedzi na leczenie, przejawiającej się wyraźnym zmniejszeniem niedowładu, zalecana jest terapia podtrzymująca w dawce 1 g/kg m.c. co 2–4 tyg. lub 2 g/kg m.c. co 1–2 mies. Dawka uzależniona jest przede wszystkim od odpowiedzi chorego oraz przewidywanej poprawy i w praktyce jej wysokość może być ustalana indywidualnie. [20, 29] Terapia IgG może być prowadzona przez lata, ale wraz z czasem trwania choroby obserwowany jest powolny postęp objawów pomimo leczenia. [20]

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie IgG stosuje się leczenie immunosupresyjne za pomocą: cyklofosfamidu, cyklosporyny, azatiopryny, interferonu β -1a lub rituksymabu. [20, 29, 30]

W terapii MMN nie jest zalecane stosowanie plazmaferezy oraz podawanie kortykosteroidów, ponieważ może to prowadzić do zaostrzenia objawów choroby. Stosowanie cyklofosfamidu, zwłaszcza przez długi okres, jest ograniczone ze względu na jego toksyczność. [20, 29, 30]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

3.1.1. GBS

W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano 8 opracowań zawierających aktualne zalecenia dotyczące leczenia GBS. W analizie uwzględniono towarzystwa i organizacje działające na skalę międzynarodową i narodową, jednocześnie pominięto wytyczne lokalne z innych krajów niż Polska (Tabela 12).

Tabela 12.
Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu GBS

Akronim	Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Ref.
	Grupa polskich ekspertów w dziedzinie neurologii	2011	[30]
ASFA	<i>American Society for Apheresis</i>	2013	[31]
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>	2003, 2011, 2012	[16, 32, 33]
AANEM	<i>American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine</i>	2009	[34]
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>	2008	[35]
ABN	<i>Association of British Neurologist</i>	2005	[36]

Stanowisko grupy polskich ekspertów (2011)

Stanowisko polskiej grupy ekspertów w głównej mierze oparte jest na wytycznych EFNS z 2008 roku, jak również na doświadczeniu osób opracowujących ten dokument.

Zgodnie z zaleceniami leczeniem z wyboru chorych z GBS jest IVIg oraz PE, obie terapie powinny być traktowane jako opcje równoważne. Dożylnie wlewy immunoglobulin zalecane są w średnio ciężkiej i ciężkiej postaci GBS, głównie u chorych niezdolnych do samodzielnego chodzenia (stopień niepełnosprawności >2), a także u chorych zagrożonych unieruchomieniem.

W opinii polskich ekspertów stosowanie IVIg jest proste i bezpieczne dla chorego z GBS oraz jest szerzej dostępne w szpitalach niż zabiegi PE. Leczenie IVIg powoduje mniej reakcji niepożądanych niż PE. Ponadto, w przypadku współwystępujących zaburzeń hemodynamicznych, zastosowanie PE nie jest rekomendowane.

Optymalna dawka IVIg i czas leczenia nie zostały jak dotąd jednoznacznie ustalone, niemniej w dokumencie przytoczono zalecenia EFNS, wg których rekomenduje się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania choroby, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch tygodni.

Pomimo podjęcia próby leczenia IVIg, nie wszyscy na nie odpowiadają. W przypadku pogorszenia się stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie PE. Jeżeli pojawiły się nawroty choroby u chorych, którzy odnieśli korzyść z wcześniejszego leczenia, zaleca się ponowne zastosowanie IVIg.

Sekwencyjne leczenie IVIg po PE nie jest rekomendowane, gdyż nie wykazano dodatkowych korzyści z terapii kombinacyjnej w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie PE. [30]

Wytyczne ASFA (2013)

Opublikowane w 2013 roku wytyczne ASFA dotyczą zastosowania leczniczej aferezy w różnych schorzeniach.

Zgodnie z zaleceniami u pacjentów z GBS (postać AIDP) zalecane jest wykonanie plazmaferezy, 5 do 6 razy przez 10–14 dni. Zwykle wymianie podlega łącznie 200–250 ml osocza na kg m.c. (40 - 50 ml/kg m.c. w pojedynczym zabiegu). W przypadku pacjentów stosujących IVIg, u których wystąpił nawrót choroby zaleca się zastosowanie dodatkowego leczenia, zazwyczaj PE. U chorych z aksonalną postacią AIDP lecznicza PE może mieć większe potencjalne korzyści niż IVIg. [31]

Zalecenia AAN (2003, 2011, 2012)

Wytyczne AAN z 2003 dotyczą leczenia chorych z GBS z zastosowaniem immunoterapii, z kolei nowsze dokumenty zawierają zalecenia dotyczące zastosowania plazmaferezy (2011) oraz IVIg (2012) w różnych chorobach neurologicznych.

Według zaleceń z 2003 roku u pacjentów z GBS leczeniem z wyboru jest PE lub IVIg. Skuteczność obu metod jest równoważna. Stosowanie plazmaferezy należy rozpocząć w ciągu dwóch tygodni, w przypadku pacjentów poruszających się lub w ciągu czterech pierwszych tygodni od wystąpienia objawów choroby, w przypadku pacjentów niezdolnych do poruszania się. Z kolei leczenie z zastosowaniem IVIg należy rozpocząć w ciągu dwóch tygodni, u pacjentów niezdolnych do samodzielnego poruszania się lub czterech tygodni od wystąpienia objawów neurologicznych. AAN nie rekomenduje stosowania immunoabsorbpcji oraz kortykosteroidów w leczeniu GBS. Podobnie terapia złożona z sekwencyjnego podawania PE i IVIg lub immunoabsorbpcji i IVIg nie jest zalecana z uwagi na brak dodatkowych korzyści zdrowotnych w porównaniu z monoterapią PE i IVIg oraz brakiem wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność immunoabsorbpcji stosowanej w połączeniu z IVIg. [32]

W nowszym dokumencie z 2012 roku rekomendacje dotyczące stosowania IVIg w GBS nie różniły się od tych przedstawionych powyżej. Terapia IVIg została wskazana jako równie skuteczna co PE w leczeniu dorosłych pacjentów z GBS. Ponadto, wskazano na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność leczenia IVIg u dzieci z GBS. Jednakże z uwagi na potwierdzoną skuteczność terapii IVIg u dorosłych, powinna być ona rozważona jako odpowiednia metoda leczenia również w populacji pediatrycznej. AAN nie rekomenduje podawania metyloprednizolonu w kombinacji z IVIG. [16]

Zgodnie z zaleceniami AAN z 2011 roku plazmafereza powinna być stosowana u pacjentów z GBS (postać AIDP) niezdolnych do samodzielnego poruszania się lub wymagających mechanicznej wentylacji. U chorych, u których występują łagodniejsze objawy kliniczne, można rozważyć zastosowanie PE. Wytyczne podkreślają, że alternatywnym i równoważnym sposobem leczenia GBS jest stosowanie IVIg. [33]

Zalecenia AANEM (2009)

W dokumencie przedstawiono zalecenia grupy ekspertów z AANEM w oparciu o najlepsze dostępne dowody dotyczące stosowania IVIg w różnych schorzeniach neurologicznych.

U dorosłych pacjentów z GBS, którzy wymagają pomocy przy chodzeniu (stopień niepełnosprawności ≥ 2) rekomendowane jest rozpoczęcie podawania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby. Na podstawie dostępnych danych eksperci zalecają stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni.

Brak jest badań klinicznych porównujących IVIg z PLC lub leczeniem wspomagających w terapii dorosłych pacjentów z GBS. PE stanowiło ugruntowaną terapię jeszcze przed opublikowaniem prac dla IVIg, z tego względu w populacji dorosłych z GBS dostępne są wyłącznie prace porównujące bezpośrednio IVIg względem PE. Na ich podstawie można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu form leczenia. W przypadku pacjentów pediatrycznych z GBS skuteczność IVIg została potwierdzona w nielicznych badaniach porównujących IVIg względem leczenia wspomagającego. [34]

Wytyczne EFNS (2008)

Zgodnie z zaleceniami w pierwszej linii leczenia GBS rekomendowane jest podawanie IVIg w dawce 0,4 g/kg na dobę przez kolejnych 5 dni lub zastosowanie PE. Skuteczność obu metod jest porównywalna. Z kolei leczenie immunoglobulinami wywołuje mniej reakcji niepożądanych w porównaniu z PE. Stosowanie sekwencyjne IVIg po PE nie jest rekomendowane przez EFNS, gdyż nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z monoterapią. Natomiast podawanie wysokiej dożylniej dawki metyloprednizolonu wraz z IVIg może powodować niewielkie, krótkotrwałe korzyści zdrowotne.

W przypadku pediatrycznych pacjentów, którzy na ogół mają lepsze rokowania, w pierwszej linii leczenia należy stosować IVIg.

Ponowne leczenie IVIg zalecane jest w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu IVIg. Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po pierwszym kursie IVIg, również mogą otrzymać kolejny wlew, aczkolwiek brak jest wystarczających dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności terapii u tych pacjentów.

Autorzy dokumentu wskazują na brak możliwości sformułowania zaleceń dotyczących leczenia IVIg pacjentów z łagodnym przebiegiem GBS lub z ZMF. [35]

Wytyczne ABN (2005)

W przypadku dzieci i dorosłych z ciężkim GBS, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, zaleca się rozpoczęcie stosowania IVIg w ciągu dwóch tygodni od wystąpienia objawów choroby. Skuteczność leczenia IVIg jest porównywalna z PE, z kolei terapia IVIg jest bardziej skuteczna w porównaniu z leczeniem wspomagającym w populacji pediatrycznej. Ponowne zastosowanie IVIg jest zalecane w przypadku wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z pierwszego kursu, lub u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w pierwszym kursie IVIg. Rekomendowaną dawką IVIg jest 0,4 g/kg na dobę stosowaną przez 5 kolejnych dni.

Leczeniem alternatywnym dla IVIg w GBS jest stosowanie PE. Wymiana osocza trwa około trzech godzin i powtarzana jest przez 5 dni w okresie 10 dni. Metoda ta jest mniej komfortowa i może powodować nieznacznie więcej działań niepożądanych niż leczenie immunoglobulinami. [36]

Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi zawartymi w analizowanych opracowaniach w leczeniu GBS:

- zaleca się stosowanie IVIg w dawce 0,4 g/kg m.c. przez kolejnych 5 dni,
- alternatywą dla IVIg jest zastosowanie PE, która cechuje się skutecznością porównywalną do IVIg, aczkolwiek jej stosowanie związane jest z większym ryzykiem działań niepożądanych,
- zaleca się stosowanie IVIg w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów pediatrycznych,
- zaleca się ponowne leczenie IVIg w przypadku pojawienia się nawrotów choroby u chorych, którzy odnieśli korzyść z pierwszego leczenia, dopuszcza się również ponowne przetoczenie IVIg u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w pierwszym kursie (zalecenie oparte na nielicznych dowodach naukowych).

Cele terapeutyczne ustalane są w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania oraz obecności ewentualnych powikłań.

3.1.2. MMN

W wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano 5 opracowań zawierających aktualne zalecenia dotyczące leczenia MMN. W analizie uwzględniono towarzystwa i organizacje działające na skalę międzynarodową i narodową, jednocześnie pominięto wytyczne lokalne z innych krajów niż Polska (Tabela 13).

Tabela 13.
Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu MMN

Akronim	Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok publikacji	Ref.
	Grupa polskich ekspertów w dziedzinie neurologii	2011	[30]
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>	2012	[16]
EFNS/PNS	<i>European Federation of Neurological Sciences / Peripheral Nerve Society</i>	2010	[29]
EFNS	<i>European Federation of Neurological Sciences</i>	2008	[35]
ABN	<i>Association of British Neurologists</i>	2005	[36]

Stanowisko grupy polskich ekspertów (2011)

Jedyną skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w MMN, rekomendowaną przez grupę polskich ekspertów, stanowią IVlg. Zgodnie z zaleceniami IVlg powinny być stosowane w dawce 2 g/kg m.c. przez 2–5 dni. Część chorych będzie wymagała kolejnych przetoczeń, w takim przypadku dawka i częstotliwość podania powinny być dobrane indywidualnie.

U części chorych konieczne może być dodatkowe leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna, azatiopryna, interferon beta-1a lub rytuksymab). Cyklofosfamid, ze względu na swoją potencjalną toksyczność, stanowi opcję mniej użyteczną w MMN.

Ekspersi podkreślają również, że istnieje możliwość podskórnego stosowania immunoglobulin w MMN. Na podstawie wstępnych wyników badań droga ta zdaje się równie skuteczna i bezpieczna, co podanie dożylnie, jak również pozwala na ambulatoryjne stosowanie leku. Jednak brak jest wystarczających dowodów naukowych pozwalających na sformułowanie konkretnych zaleceń dotyczących podskórnego stosowania immunoglobulin.

Leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów i PE nie jest zalecane z uwagi na brak skuteczności tych terapii w MMN. [30]

Wytyczne AAN (2012)

Wytyczne zalecają stosowanie IVlg jako jedyną skuteczną terapię w leczeniu MMN. W dokumencie nie podano rekomendacji dotyczących dawkowania, częstotliwości i sposobu podawania IVlg. [16]

Zalecenia EFNS / PNS (2010)

Jako leczenie pierwszego rzutu rekomendowane jest podanie IVIg w dawce 2 g/kg przez 2–5 dni, u chorych ze znacznym stopniem niepełnosprawności. Jeśli początkowe leczenie jest skuteczne, wówczas należy rozważyć powtórne wlewy w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta. Zalecane typowe dawkowanie w leczeniu podtrzymującym to 1 g/kg co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg co 4–8 tygodni.

W przypadku, gdy terapia IVIg nie jest wystarczająco skuteczna, zalecane jest rozważenie leczenia immunosupresyjnego, jednak dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tej formy terapii są ograniczone i niespójne. Nie wykazano pożądanego działania żadnej substancji w próbach randomizowanych. Kortykosteroidy i cyklofosfamid nie są zalecane. [29]

Wytyczne EFNS (2008)

IVIg są rekomendowane jako leczenie pierwszego rzutu w MMN, zalecaną dawkę - tj. 2 g/kg - należy podawać przez 2–5 dni. Jeżeli terapia okaże się skuteczna, należy rozważyć powtórne wlewy. W przypadku długotrwałej terapii zaleca się zmniejszenie dawki, by zweryfikować, czy pacjent nadal wymaga podawania immunoglobulin. Częstotliwość terapii podtrzymującej powinna być uzależniona od indywidualnej odpowiedzi. Typowe dawkowanie to 1 g/kg co 2–4 tygodnie, lub 2 g/kg co 4–8 tygodni.

Terapia za pomocą plazmaferezy lub kortykosteroidami nie jest zalecana, gdyż nie wykazano ich skuteczności w MMN, co więcej - u niektórych pacjentów obserwowano nasilenie objawów chorobowych w trakcie leczenia kortykosteroidami lub PE. [35]

Zalecenia ABN (2005)

Wytyczne zalecają IVIg jako jedyną bezpieczną formę leczenia o udowodnionej skuteczności w MMN. IVIg rekomendowane są w leczeniu pacjentów ze znaczną niepełnosprawnością. W początkowym kursie terapii należy stosować dawkę 0,4 g/kg dziennie, przez 5 dni. Efekt wywierany przez immunoglobuliny zanika średnio po 4 tygodniach, z tego względu zalecane są ponowne kursy, w dawce i częstotliwości podawania dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dawkę podtrzymującą najczęściej zmniejsza się do dawki łącznej ≤ 1 g/kg, podawanej przez 1–2 dni. [36]

Podsumowanie

Zalecenia dotyczące postępowania w MMN przedstawione we wszystkich odnalezionych dokumentach są spójne. Wszystkie wytyczne jako leczenie z wyboru zgodnie wskazują IVIg, które stanowią jedyną bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną. Zalecana dawka wynosi łącznie 2 g/kg m.c. podawana w ciągu 2–5 dni. Dawka podtrzymująca powinna być dostosowana indywidualnie do

potrzeb pacjenta, zwykle rekomenduje się podanie IVIg w dawce 1 g/kg co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg co 4–8 tygodni.

3.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Obecnie leczenie przetoczeniami immunoglobulin refundowane jest w programie lekowym „leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci”. [37] Dodatkowo, zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ terapia immunoglobulinami może być finansowana w ramach leczenia szpitalnego zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ujętymi w ChPL poszczególnych preparatów (Tabela 14).

Tabela 14.
Produkty lecznicze IVIg dopuszczone do obrotu w Polsce [38]

Produkt leczniczy	Producent	Kategoria dostępności	Wskazanie neurologiczne
Flebogamma	Instituto Grifols	Rpz	GBS
Flebogamma DIF	Instituto Grifols	Rpz	GBS
Gammagard S/D	Baxter	Rp	GBS
Gamunex 10%	Talecris Biotherapeutics (obecnie Grifols)	Rp	GBS, CIDP
Ig Vena	Kedrion	Lz	GBS, CIDP
Intratect	Biotest Pharma	Rp	GBS
Kiovig	Baxter	Rp	GBS, MMN
Octagam	Octapharma	Rp	GBS
Octagam 10%	Octapharma	Lz	GBS
Privigen	CSL Behring	Rpz	GBS, CIDP
Sandoglobulin P	Imed Poland	Rp	GBS, CIDP, miastenia

Lz – w lecznictwie zamkniętym; Rp – lek wydawany z przepisu lekarza; Rpz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Świadczenie przetoczenia IVIg rozliczane jest w ramach leczenia szpitalnego jako *Leczenie przetoczeniami immunoglobulin* (kod produktu: 5.53.01.0001401), zgodnie z *Katalogiem świadczeń do sumowania*. Wycena świadczenia związanego z podaniem IVIg nie jest zależna od zastosowanego preparatu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15). [39]

Tabela 15.
Koszt podania immunoglobulin w ramach lecznictwa szpitalnego

Świadczenie	Kod produktu	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin (za każdy 1 gram)	5.53.01.0001401	6 pkt	52,00 zł	312,00 zł

Zabieg plazmaferezy leczniczej (kod produktu: 5.53.01.0000938) finansowany jest w ramach leczenia szpitalnego zgodnie z *Katalogiem świadczeń do sumowania* w rodzaju leczenie szpitalne.

Świadczenie obejmuje substytucję osocza do 3000 ml. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 16). [39]

Tabela 16.
Koszt plazmaferezy leczniczej wykonywanej w ramach leczenia szpitalnego

Świadczenie	Kod	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt
Plazmafereza lecznicza (substytucja do 3000 ml)	5.53.01.0000938	71	52,00 zł	3 692,00 zł

3.3. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA w sprawie finansowania przetoczenia immunoglobulinami w terapii chorób neurologicznych o podłożu autoimmunologicznym. W tym celu przeszukano strony AOTM oraz wybranych zagranicznych agencji HTA, działających w: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH).

Prezes AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości dnia 18 listopada 2013 roku, wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Rekomendacja obejmuje terapię IVIg u pacjentów z przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatią demielinizacyjną (CIDP), wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN), miastenią, zespołem miastenicznym / zespołem Lamberta–Eatona (LEMS), postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego, zapaleniem skórno-mięśniowym / zapaleniem wielomięśniowym. W swoim stanowisku Prezes AOTM uzasadnia, iż zakwalifikowanie leczenia IVIg we wnioskowanych wskazaniach pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów w pogarszającym się stanie zdrowia z nasilonymi objawami choroby, w tym niesprawnością ruchową czy zaburzeniami oddychania. [40]

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

Podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA w sprawie finansowania immunoglobulin stosowanych w leczeniu chorób neurologicznych

Substancja czynna/technologia medyczna	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	PBAC
IVIg	PR [40]	BR	BR	BR	BR
Plazmafereza lecznicza	BR	BR	BR	BR	BR

PR – pozytywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji.

3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez IVIg. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [41]

Ponadto, wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [41]

3.4.1. GBS

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej wybór właściwej terapii w GBS uzależniony jest od stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania oraz występowania ewentualnych powikłań. Analiza wytycznych wykazała, że w GBS leczeniem z wyboru jest zastosowanie terapii immunomodulującej z wykorzystaniem IVIg lub plazmaferezy. Wytyczne podkreślają, że obie formy leczenia powinny być traktowane równoważnie ze względu na ich porównywalną skuteczność, aczkolwiek wskazują również na większe ryzyko działań niepożądanych związanych z PE.

Zarówno terapia IVIg, jak i plazmafereza są aktualnie finansowane w ramach leczenia szpitalnego i obie terapie stanowią jedyne zalecane i stosowane w praktyce formy leczenia. Ponadto, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie do finansowania preparatów KIOVIG i Gammagard S/D, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym, będą one finansowane w ramach programu lekowego, a zatem będą zastępowały IVIg stosowane obecnie w ramach leczenia szpitalnego.

Biorąc powyższe pod uwagę, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla preparatu KIOVIG i Gammagard S/D (IVIg) stosowanych w ramach programu lekowego będą preparaty IVIg, które są obecnie finansowane w ramach leczenia szpitalnego, oraz plazmafereza.

3.4.2. MMN

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej zalecaną terapię w przypadku pacjentów z MMN stanowią IVIg. Wszystkie analizowane wytyczne podkreślają, iż jest to jedyna bezpieczna i względnie skuteczna opcja terapeutyczna. Stosowanie kortykosteroidów oraz PE nie jest zalecane, gdyż obie terapie mogą prowadzić do zaostrzenia objawów choroby. Leczenie immunosupresyjne wskazywane jest w przypadku nieskuteczności IVIg. Niektóre wytyczne, jako alternatywę dla IVIg, wymieniają immunoglobuliny podawane podskórnie, jednak preparaty podskórne dotychczas nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu.

Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania leczenia przetoczeniami IVIg jako świadczenia gwarantowanego w ramach leczenia szpitalnego. Rekomendacja dotyczyła terapii IVIg w chorobach neurologicznych, z uwzględnieniem MMN. Spośród preparatów IVIg dostępnych w Polsce jedynie KIOVIG jest obecnie zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.

Wobec powyższego, w przypadku pacjentów z MMN, jedyną zalecaną i stosowaną terapię stanowi IVIg. Przy założeniu pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla preparatu KIOVIG, stosowanego w ramach programu lekowego, będzie on w praktyce klinicznej zastępował IVIg stosowany obecnie w lecznictwie szpitalnym.

Biorąc powyższe pod uwagę, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla preparatu KIOVIG, stosowanego w ramach programu lekowego, powinien być preparat KIOVIG finansowany obecnie w ramach lecznictwa szpitalnego. Ponadto, w analizach oceny technologii medycznych IVIg powinien zostać porównywany również z PLC dodanym do leczenia objawowego (BSC).

3.5. Określenie problemu decyzyjnego

3.5.1. GBS

Populacja

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią pacjenci z zespołem Guillaina-Barrégo.

Interwencja

Ocenianą interwencją jest immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG i Gammagard S/D podawana dożylnie w ramach programu lekowego.

Komparatory

W ramach analiz HTA komparatorami dla IVIg stosowanych w programie lekowym będą:

- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w lecznictwie szpitalnym,
- plazmafereza lecznicza.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.4.1

Punkty końcowe

Głównym celem leczenia GBS jest łagodzenie objawów, a zatem zmniejszenie niesprawności ruchowej pacjenta. Parametr ten ma bezpośredni wpływ na jakość życia, dlatego też należy do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz ważnych z perspektywy pacjenta. Z uwagi na fakt, iż

częstym powikłaniem GBS jest niewydolność oddechowa i konieczność mechanicznej wentylacji, która jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, istotnym punktem końcowym jest również czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji. Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.

Podsumowując, w ramach analiz HTA ocenione zostaną następujące punkty końcowe:

- ocena stopnia niesprawności (skala GBS lub zbliżona):
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia niesprawności o co najmniej 1 pkt,
 - czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności,
 - czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia,
- czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji,
- hospitalizacja
- nawrót choroby,
- zgon,
- działania niepożądane (ogółem, ciężkie),
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

3.5.2. MMN

Populacja

Populację docelową zgodnie z zapisami ChPL stanowią pacjenci z wieloogniskową neuropatią ruchową (MMN).

Interwencja

Ocenianą interwencją jest immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG podawana dożylnie w ramach programu lekowego.

Komparatory

Komparatorami dla IVIg w ramach analiz HTA będą:

- immunoglobulina ludzka normalna podawana dożylnie (IVIg) w leczeniu szpitalnym,
- placebo dodane do leczenia objawowego (BSC).

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.4.2.

Punkty końcowe

W przypadku MMN celem terapii jest złagodzenie objawów, zniesienie bloku przewodnictwa nerwowego oraz spowolnienie postępu choroby. Wraz z postępowaniem choroby u pacjentów obserwuje się osłabienie i zanik mięśni. W związku z tym do istotnych klinicznie punktów końcowych zalicza się zmniejszenie niesprawności ruchowej oraz poprawę w zakresie siły mięśni. Oceniony zostanie również profil bezpieczeństwa.

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące punkty końcowe:

- ocena stopnia niesprawności:
 - odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę
 - odsetek pacjentów z pogorszeniem
 - zmiana stopnia niesprawności
- ocena siły mięśni:
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w odniesieniu do siły mięśni,
 - odsetek pacjentów uzyskujących pogorszenie w odniesieniu do siły mięśni,
 - średnia zmiana siły mięśni,
- odsetek pacjentów, u których uzyskano zniesienie co najmniej jednego bloku przewodnictwa nerwowego,
- redukcja bloku przewodzenia,
- działania niepożądane (ogółem, ciężkie),
- utrata z badania,
- zgon.

3.5.3. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia
GBS	
Populacja	Pacjenci z zespołem Guillaina-Barrégo
Interwencja	Immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG i Gammagard S/D podawane dożylnie w ramach programu lekowego
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg) w leczeniu szpitalnym, • plazmafereza.

Obszar	Kryteria włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stopnia niesprawności (skala GBS lub zbliżona): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana stopnia niesprawności ○ odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia niesprawności o co najmniej 1 pkt ○ czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności ○ czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia • czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji • hospitalizacja • nawrót choroby
	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie) • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) • zgon
Metodyka badań	RCT
MMN	
Populacja	Pacjenci z wielogniskową neuropatią ruchową
Interwencja	Immunoglobulina ludzka normalna KIOVIG podawana dożylnie w ramach programu lekowego
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg) w lecznictwie szpitalnym • placebo dodane BSC.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stopnia niesprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę ○ odsetek pacjentów z pogorszeniem ○ zmiana stopnia niesprawności • ocena siły mięśni <ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w odniesieniu do siły mięśni ○ odsetek pacjentów uzyskujących pogorszenie w odniesieniu do siły mięśni ○ średnia zmiana siły mięśni • odsetek pacjentów, u których uzyskano zniesienie co najmniej jednego bloku przewodnictwa nerwowego • redukcja bloku przewodzenia
	<ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ogółem, ciężkie) • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych) • zgon
Metodyka badań	RCT

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Normalna immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (KIOVIG, Gammagard S/D)

Immunoglobuliny podawane dożylnie (IVlg) to preparaty terapeutyczne zawierające poliklonalne immunoglobuliny ludzkie, otrzymywane z surowicy. Preparaty IVlg składają się z 4 podklas immunoglobulin: IgG₁ i IgG₂, a także w mniejszym stopniu IgG₃ i IgG₄. Rozkład podklas IgG ściśle odpowiada proporcjom występującym w naturalnym osoczu ludzkim. Preparaty immunoglobulin zawierają także śladowe ilości IgA. Preparaty IVlg zawierają proporcjonalny do wartości u zdrowych ludzi rozkład podklas IgG, których okres półtrwania warunkuje aktywność preparatu po podaniu dożylnym i utrzymuje się około 21–28 dni. [42, 43]

Grupa farmakoterapeutyczna

Surowice odpornościowe i immunoglobuliny: normalne immunoglobuliny ludzkie do podawania donaczyniowego (kod ATC: J06BA02). [42, 43]

Skład jakościowy i ilościowy

W 1 ml produktu leczniczego **KIOVIG** znajduje się 100 mg IVlg o czystości $\geq 98\%$ IgG. Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 26,6\%$, IgG₃ $\geq 3,4\%$, IgG₄ $\geq 1,7\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi 140 mcg/ml. [42]

Produkt leczniczy **Gammagard S/D** występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do infuzji. Dostępne są fiołki zawierające 0,5 g; 2,5 g; 5 g lub 10 g normalnej immunoglobuliny ludzkiej (IVlg), w tym $\geq 90\%$ białka stanowi IgG. Przybliżona zawartość poszczególnych podklas IgG: IgG₁ $\geq 56,9\%$, IgG₂ $\geq 16,0\%$, IgG₃ $\geq 3,3\%$, IgG₄ $\geq 0,3\%$. Maksymalna zawartość IgA wynosi ≤ 3 mcg w 5-procentowym roztworze. [43]

Mechanizm działania

W przypadku podania leku ze wskazań innych niż leczenie substytucyjne mechanizm działania nie został w pełni wyjaśniony, lecz wiadomo, że obejmuje efekty immunomodulacyjne. [42, 43] Immunoglobuliny wywierają swoje działanie na różnych poziomach regulacji odpowiedzi immunologicznej. IVlg oddziałują z cząsteczkami kostymulującymi, wykazują działanie antyidiotypowe, wyciszają produkcję przeciwciał oraz mają znaczenie w aktywacji układu dopełniacza i aktywacji kompleksu atakującego błonę komórkową (*membrane attack complex*, MAC). Immunoglobuliny modulują także ekspresję i funkcjonowanie receptorów Fc na powierzchni makrofagów, wyciszają aktywność chemokin, cytokin, i białek adhezyjnych, wpływają na aktywację, różnicowanie i funkcje

efektorowe limfocytów T oraz B. Różne aspekty działania immunoglobulin mają różne znaczenie w poszczególnych schorzeniach. [34, 44] Możliwe, że korzystne efekty podania IVIg w GBS wynikają z neutralizacji przeciwciał blokujących połączenia nerwowo-mięśniowe. [44]

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania produktów leczniczych KIOVIG i Gammagard S/D przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19). [42, 43]

Tabela 19.
Wskazania do stosowania preparatów KIOVIG i Gammagard S/D

KIOVIG	Gammagard S/D
<p>1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0–18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespoły pierwotnych niedoborów odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie <i>plateau</i> szpiczaka mnogiego, którzy nie reagowali na profilaktyczną immunizację pneumokokową • hipogammaglobulinemia u pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (<i>haematopoietic stem cell transplantation</i>, HSCT) • wrodzony AIDS i nawracające zakażenia <p>2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ITP) u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień albo przed zabiegiem chirurgicznym, w celu skorygowania liczby płytek krwi • zespół Guillaina-Barrégo • choroba Kawasaki • wielogniskowa neuropatia ruchowa (<i>multifocal motor neuropaty</i>, MMN). 	<p>1. Leczenie substytucyjne u dorosłych, dzieci i młodzieży (0–18 lat) w następujących stanach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespoły pierwotnych niedoborów odporności (PNO) z zaburzeniem wytwarzania przeciwciał • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zawiodło profilaktyczne leczenie antybiotykami • hipogammaglobulinemia i nawracające zakażenia bakteryjne u pacjentów w fazie <i>plateau</i> szpiczaka mnogiego, którzy nie zareagowali na profilaktyczne uodparnianie przeciw pneumokokom • hipogammaglobulinemia u pacjentów po alogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic haematopoietic stem cell transplantation</i> HSCT) • wrodzony AIDS z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi • wcześniaki z małą masą urodzeniową <p>2. Immunomodulacja u dorosłych, dzieci i młodzieży (0-18 lat) w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. ITP) u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia lub przed zabiegiem chirurgicznym, w celu skorygowania liczby płytek krwi • zespole Guillaina-Barrégo • chorobie Kawasaki. <p>3. Allogeniczny przeszczep szpiku</p>

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku **GBS** zalecane dawkowanie wynosi 0,4 g/kg/dobę przez okres 5 dni. [42, 43]

W przypadku MMN zalecane dawkowanie preparatu Kiovig wynosi:

- 2 g/kg/dobę przez okres 2–5 dni dla dawki początkowej,
- 1 g/kg co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg co 4–8 tygodni dla dawki podtrzymującej. [42]

IVIg należy podawać we wlewie dożylnym z początkową prędkością wynoszącą 0,5 ml/kg/godz. przez 30 minut. Przy dobrej tolerancji prędkość podawania można stopniowo zwiększać maksymalnie do wartości 6 ml/kg/godz. (KIOVIG) lub 8 ml/kg/godz. (Gammagard S/D). [42, 43] W przypadku jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od wlewu należy spowolnić szybkość wlewu dożylnego lub należy przerwać wlew. [42]

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania preparatów KIOVIG i Gammagard S/D obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych oraz nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie, szczególnie u pacjentów posiadających przeciwciała przeciwko IgA. [42, 43]

Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych dla preparatów KIOVIG oraz Gammagard S/D przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20). [42, 43]

Tabela 20.
Najczęstsze działania niepożądane dla preparatu KIOVIG i Gammagard S/D

KIOVIG	Gammagard S/D
Bardzo często (≥1/10)	
bóle głowy, kaszel, gorączka, zmęczenie, nudności, wymioty, bóle kończyn	–
Często (≥1/100 do <1/10)	
zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła, niedokrwiłość, limfadenopatia, nadwrażliwość, bezsenność, lęk, zawroty głowy, migrena, parestezje, zaburzenia czucia skórnoego, zapalenie spojówek, zawroty głowy, tachykardia, zaczerwienienie twarzy, nadciśnienie tętnicze, wydzielina z nosa, astma, przekrwienie śluzówki jamy nosowej, bóle jamy ustnej i gardła, biegunka, ból brzucha, świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka rumieniowata, swędząca wysypka, bóle pleców, ból mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, dolegliwości grypopodobne, dyskomfort w klatce piersiowej, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, ból w miejscu podania leku, obrzęk w miejscu podania leku, odczyn w miejscu podania dreszcze, podwyższona temperatura ciała, podwyższone ciśnienie krwi, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie, aktywności aminotransferazy alaninowej, skłonność do siniaków	bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty, osłabienie, dreszcze, gorączka
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	
przewlekłe zapalenie zatok, zakażenia grzybicze, zakażenia, zakażenia nerek, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, bakteryjne zakażenia dróg moczowych, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, drażliwość, amnezja, uczucie pieczenia, dyszartria, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi, drżenie, ból oka, obrzęk oka, tachykardia zatokowa, ochłodzenie obwodowych części ciała, zapalenie żył, uderzenia gorąca, duszność, obrzęk śluzówki jamy ustnej i gardła, obrzęk naczynioruchowy, ostra pokrzywka, zimne poty, zapalenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, nocne poty, nadmierne pocenie się, drganie pęczkowe mięśni, białkomocz, świąd w miejscu podania leku, uczucie gorąca, zapalenie żył w miejscu podania leku, tkliwość w miejscu podania leku, reakcje związane z infuzją, obrzęk, dreszcze, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie częstotści oddechów	grypa, lęk, pobudzenie, letarg, zamazane widzenie, przyspieszone bicie serca, duszność, krwawienie z nosa, biegunka, ból górnej części brzucha, ból nadbrzusza, uczucie dyskomfortu w żołądku, zapalenie jamy ustnej, świąd, pokrzywka, zimne poty, nadmierne pocenie się, rumień, wysypka, zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, bóle pleców, kurcze mięśni, bóle kończyn, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, osłabienie, uczucie zimna, uczucie gorąca, dolegliwości grypopodobne, rumień w miejscu podania produktu leczniczego, wynacznienie w miejscu podania, ból w miejscu podania, złe samopoczucie, ból, podwyższone ciśnienie krwi, zmiany ciśnienia krwi, jadłowstręt

KIOVIG	Gammagard S/D
Częstość nieznana	
<p>hemoliza, wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, przemijający napad niedokrwienności, udar, niedociśnienie, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, obrzęk płuc, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa, zmniejszenie nasycenia tlenem, ostre poprzeczeniowe uszkodzenie płuc</p>	<p>aseptyczne zapalenie opon mózgowych, hemoliza, niedokrwistość, trombocytopenia, limfadenopatia, nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna, wstrząs anafilaktyczny, niepokój, zawroty głowy, parestezje, drżenie, drgawki, krwotok do ośrodkowego układu nerwowego i incydent naczyniowo-mózgowy, przemijający napad niedokrwienności, migrena, omdlenie, światłowstręt, zaburzenie widzenia, ból oka, zakrzepica naczyń siatkówki, zawał serca, sinica, tachykardia, bradykardia, nadciśnienie, błądzenie, niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żyły głównej, zakrzepica tętnic, kaszel, ucisk w gardle, niedotlenienie krwi, hiperwentylacja, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, zatorowość płucna, obrzęk płuc, niestrawność, ból brzucha, zapalenie wątroby (nieinfekcyjne), bóle stawów, bóle mięśni, niewydolność nerek, osłabienie, obrzęk, reakcje w miejscu podania, dodatni bezpośredni odczyn Coombsa</p>

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektóre spośród ciężkich działań niepożądanych mogą być związane z prędkością podawania wlewu dożylnego. Podczas podawania należy dokładnie monitorować pacjentów i przestrzegać zalecanych prędkości podawania wlewu. [42, 43]

Należy także wziąć pod uwagę, że pewne działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów przyjmujących IVIg po raz pierwszy, lub po zmianie produktu leczniczego normalnej immunoglobuliny ludzkiej, jak również w wypadku dużej prędkości wlewu dożylnego. Należy także upewnić się, czy istnieje nadwrażliwość na IVIg. W wypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zmniejszyć prędkość podawania lub przerwać wlew. [42, 43]

Ponadto podawanie produktów leczniczych IVIg powoduje konieczność:

- dostatecznego nawodnienia przed rozpoczęciem wlewu dożylnego,
- monitorowania objętości wydalanego moczu oraz stężenia kreatyniny w surowicy,
- unikania równoczesnego stosowania diuretyków pętlowych. [42, 43]

Podczas stosowania IVIg może wystąpić:

- reakcja nadwrażliwości (rzadka nadwrażliwość u pacjentów z przeciwciałami anti-IgA; spadek ciśnienia krwi z reakcją anafilaktyczną),
- reakcja zakrzepowo-zatorowa (zawał mięśnia sercowego; incydenty naczyniowo-mózgowe, udary; zatorowość płucna; zakrzepica żył głębokich; hiperproteinemia i pseudohiponatremia),
- ostra niewydolność nerek,
- przeniesienie czynników zakaźnych,
- aseptyczne zapalenie opon mózgowych,
- niedokrwistość hemolityczna,
- interakcje z testami serologicznymi. [42, 43]

Ponadto podczas stosowania preparatu KIOVIG może wystąpić ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*transfusion related acute lung injury*, TRALI). [42]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy KIOVIG został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter AG na mocy decyzji Komisji Europejskiej z dnia 19 stycznia 2006 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano dnia 6 grudnia 2010 r. [42]

Produkt leczniczy Gammagard S/D został dopuszczony do obrotu na terenie RP na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter AG z dnia 22 marca 1988 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 26 marca 2008 r. [43]

Dane dotyczące rejestracji pozostałych produktów leczniczych IVIg dopuszczonych aktualnie do obrotu na terytorium Polski przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21). [38]

Tabela 21.
Charakterystyka preparatów IVIG dostępnych i finansowanych w ramach leczenia szpitalnego w Polsce

Nazwa produktu leczniczego	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Podmiot odpowiedzialny	Wskazanie neurologiczne ^a	Ref.
Flebogamma IV	bd	Instituto Grifols S.A.	GBS	[45]
Flebogamma DIF	23 sierpnia 2007	Instituto Grifols S.A.	GBS	[46]
Gammagard S/D	22 marca 1988	Baxter AG	GBS	[43]
Gamunex 10%	5 kwietnia 2007	EUSA Pharma (Europe) Ltd.	GBS, CIDP	[47]
Ig Vena	11 maja 2007	Kedrion S.p.A.	GBS, CIDP	[48]
Intratect	15 lutego 2006	Biotest Pharma GmbH	GBS	[49]
Kiovig	19 stycznia 2006	Baxter AG	GBS, MMN	[42]
Octagam	27 marca 1998	Octapharma (IP) Limited	GBS	[50]
Octagam 10%	9 lutego 2010	Octapharma (IP) Limited	GBS	[51]
Privigen	25 kwietnia 2008	CSL Behring GmbH	GBS, CIDP	[52]
Sandoglobulin P	31 stycznia 1995	Imed Poland Sp. z o.o.	GBS, CIDP, miastenia	[53]

a) wskazanie zgodnie z zapisem w ChPL

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce w przedmiotowych wskazaniach (GBS, MMN) preparaty IVIg finansowane są w ramach leczenia szpitalnego (Tabela 21). [39]

4.2. Plazmafereza (PE)

Charakterystyka metody

Plazmafereza (PE) polega na pobraniu określonej objętości krwi oraz rozdzieleniu jej na osocze i elementy komórkowe. Następnie elementy morfotyczne zostają zwrócone drogą reinfuzji. Ze względu na zastosowanie plazmaferezę można podzielić na preparatywną (pozyskiwanie osocza od dawców krwi w celu dalszej transfuzji lub produkcji preparatów krwiopochodnych) i leczniczą (usunięcie z osocza pacjenta czynników chorobotwórczych – toksyn, metabolitów, immunoglobulin, kompleksów immunologicznych lub antygenów). [54]

Podczas zabiegu PE leczniczej przeprowadza się wkłucie do żył obwodowych lub zakłada się cewnik do żył centralnych, zwykle żyły podobojczykowej, żyły szyjnej wewnętrznej lub w nagłych przypadkach – żyły udowej. Skuteczność tej metody zależy od ilości wyeliminowanych czynników chorobotwórczych. Wraz z osoczem usuwane są przeciwciała, kompleksy immunologiczne, frakcje dopełniacza oraz mediatory zapalne, takie jak cytokiny czy prostaglandyny. Ponadto, PE może być wykorzystywana do usuwania z osocza krioglobulin, endo- i egzotoksyn, połączonych z białkami osocza, czy innych patogenów. Zalecana jest wymiana jednej objętości osocza w trakcie zabiegu z zachowaniem odstępów 24-godzinnych, co pozwala na powrót chłonki do przestrzeni

wewnątrznaczyniowej. Pobrane osocze jest uzupełniane płynem zastępczym w ilości równej objętości usuniętego osocza. Płyn substytucyjny podaje się zwykle w postaci roztworu albuminy lub krystaloidów, rzadko osocza świeżo mrożonego. [54, 55]

Wskazania do stosowania w schorzeniach neurologicznych

- Ciężka ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna (AIDP) i GBS,
- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (krótkotrwała terapia),
- ostre demielinizacyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego,
- leczenie drugiego rzutu w nawrotowych, steroidowo opornych formach stwardnienia rozsianego. [33]

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do zastosowania plazmaferezy są nasilone zaburzenia autonomiczne i elektrolitowe, a także konieczność zachowania we krwi stałego poziomu leków stosowanych z powodu innych chorób. [3]

Dawkowanie

Jednorazowo w czasie zabiegu PE wymienia się zwykle 40–50 ml osocza/kg m.c. Wykonuje się 3–5 zabiegów co drugi dzień. [2, 3] Najlepszą skuteczność PE uzyskuje się w przypadku rozpoczęcia leczenia w ciągu pierwszych 2 tygodni choroby. [3]

Zdarzenia niepożądane

Plazmafereza jest ogólnie zabiegiem bezpiecznym, jednak mogą towarzyszyć jej niepożądane reakcje: spadek ciśnienia tętniczego, nieregularny oddech, błądź skóry, osłabienie, omdlenie, bóle i zawroty głowy, gorączka, nudności, wymioty, reakcje alergiczne na płyny uzupełniające, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, spadek liczby limfocytów T i B utrzymujący się kilka miesięcy u osób często poddawanych plazmaferezie, obniżenie stężenia Ca^{2+} we krwi, hipokalcemia, obniżenie stężenia we krwi leków wcześniej stosowanych (najczęściej dotyczy antybiotyków i leków przeciwgorączkowych). [54, 56]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce plazmafereza finansowana jest w ramach leczenia szpitalnego (Rozdz. 3.2). [39]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych, opracowanie wniosków i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

5.2.1. GBS

5.2.1.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- pacjenci z GBS

Oceniana interwencja

- immunoglobulina ludzka normalna (IVlg) podawana dożylnie

Komparatory

- plazmafereza

Zgodnie ze zdefiniowanym problemem decyzyjnym komparatorem dla IVIg stosowanych w ramach programu lekowego są IVIg, stosowane obecnie w ramach leczenia szpitalnego, oraz plazmafereza. Wstępny przegląd literatury wskazał na brak badań oceniających różne formy podania IVIg między sobą (np. tryb szpitalny vs tryb ambulatoryjny), dlatego w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania oceniające terapię IVIg (bez względu na tryb podawania) z PE. Niezależnie od tego w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano również badań ukierunkowanych na porównanie IVIg w warunkach szpitalnych z IVIg w warunkach ambulatoryjnych.

Punkty końcowe

- Ocena stopnia niesprawności (skala GBS lub zbliżona):
 - zmiana stopnia niesprawności,
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia niesprawności o co najmniej 1 pkt.,
 - czas do uzyskania poprawy w odniesieniu do stopnia niesprawności,
 - czas do uzyskania zdolności samodzielnego chodzenia,
- czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji,
- hospitalizacja,
- nawrót choroby,
- zgon,
- działania niepożądane (ogółem, ciężkie),
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych).

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.

5.2.1.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- w których porównywano terapię IVIg z leczeniem sekwencyjnym PE i IVIg,
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.

5.2.2. MMN

5.2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- pacjenci z MMN

Oceniana interwencja

- immunoglobulina ludzka normalna (IVIg) podawana dożylnie

Komparatory

- placebo dodane do leczenia objawowego (BSC)

Na podstawie wstępnego przeglądu literatury zidentyfikowano wyłącznie badania, w których przedstawiono porównanie IVIg względem PLC. W żadnej z odnalezionych prac nie podano informacji na temat dodatkowego leczenia objawowego stosowanego w grupie PLC. Jest mało prawdopodobne, że pacjenci w badaniu klinicznym przydzieleni do grupy otrzymującej PLC zostali pozbawieni jakiegokolwiek opieki medycznej, co byłoby nieetyczne. Zatem wydaje się zasadne uznanie, że PLC tak naprawdę odpowiada BSC.

Zgodnie ze zdefiniowanym problemem decyzyjnym komparatorem dla IVIg stosowanych w ramach programu lekowego są ponadto IVIg stosowane obecnie w ramach lecznictwa szpitalnego. Wstępny przegląd literatury wskazał na brak badań oceniających różne formy podania IVIg między sobą (np. tryb szpitalny vs tryb ambulatoryjny), dlatego w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania oceniające terapię IVIg (bez względu na tryb podawania) z placebo. Niezależnie od tego w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano również badań ukierunkowanych na porównanie IVIg w warunkach szpitalnych z IVIg w warunkach ambulatoryjnych.

Punkty końcowe

- Ocena stopnia niesprawności:
 - odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę,
 - odsetek pacjentów z pogorszeniem,
 - zmiana stopnia niesprawności,
- ocena siły mięśni:
 - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w odniesieniu do siły mięśni,
 - odsetek pacjentów uzyskujących pogorszenie w odniesieniu do siły mięśni,
 - średnia zmiana siły mięśni,
- odsetek pacjentów, u których uzyskano zniesienie co najmniej jednego bloku przewodnictwa nerwowego,
- redukcja bloku przewodzenia,

- działania niepożądane (ogółem, ciężkie),
- utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych),
- zgon.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych (*cross-over*).

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.

5.2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań klinicznych (Tabela 22). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (EO, EW), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, wykorzystanych do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez dwie osoby (EO, MWa). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania

(poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana i potwierdzona przez innego analityka (EW). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz.17.1).

Tabela 22.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	Guillain Barre Syndrome, Acute Inflammatory Polyneuropathy, acute polyradiculoneuritis, acute polyneuritis, Polyneuropathies, Polyradiculoneuropathy, "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh], GBS, "Miller Fisher Syndrome"[Mesh], „Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy”, AIDP, “Acute motor axonal neuropathy”, AMAN, “Acute motor and sensory axonal neuropathy”, AMSAN, motor neuron disease, demyelinating neuropathy, motor neuropathy, multifocal motor neuropathy, multifocal demyelinating motor neuropathy, "ganglioside GM1", nerve block, conduction block, inflammatory neuropathy, MMN, Asymmetric neuropathy
Interwencje	intravenous immunoglobulin, "Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh], Immune globulin, Intravenous immune globulin, intra venous immunoglobulin, Intravenous antibodies, IVIg, IGIV, KIOVIG, „Gammagard S/D”, Gammagard, Flebogamma, Gamimune OR Gamimune N, Gamimmune, Gamimmune N, Iveegam, Gammonativ, Gamunex, Globulin N, GlobulinN, Intraglobin, Intraglobin F, Human Intravenous Immunoglobulins, Privigen, Venimmune, Sandoglobulin, Venoglobulin, Venoglobulin I, VenoglobulinI, Alphaglobin, Endobulin
Komparatory	<i>Nie stosowano ograniczeń w tym obszarze</i>
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych</i>
Metodyka	randomized controlled trial, random*, RCT, (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*), single blind, double blind, triple blind, placebo, placebo-controlled, blinding, controlled clinical trial, random*, controlled study*, random* controlled trial*, random, randomly, allocation, allocate*

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [41]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:

- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Academy of Neurology*,
 - *Association of British Neurologists*,
 - *European Federation of Neurological Sciences*,
 - *Peripheral Nerve Society*,
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne,
- Strony internetowe producentów leków,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w marcu 2014 roku (Aneks, Rozdz. 17.1).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (EO, MWa). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (EW lub PR).

W analizie efektywności wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych

czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, ocena niesprawności pacjenta, wcześniejsze leczenie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu interwencji i obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM, lokalizacja badania, sponsor).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków (EO, MWa) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.4). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS).

5.5. Analiza statystyczna wyników

W dokumencie w pierwszej kolejności przedstawiano wyniki analizy statystycznej podanej przez autorów badania. W przypadku braku takich danych posługiwano się obliczeniami własnymi. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH), przy czym parametry NNT lub NNH prezentowano w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w postaci średniej różnicy (MD). Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku korzystano z wartości końcowych. Mediany prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono średnich. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,

- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

5.6. Analiza homogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników przeprowadzono ocenę homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

5.7. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych i producentów leków zidentyfikowano łącznie 2090 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 68 publikacji oraz dodatkowo 3 prace zidentyfikowane na podstawie referencji lub rejestrów badań klinicznych. Łącznie 10 badań klinicznych (13 publikacji) spełniło kryteria włączenia do analizy klinicznej, i tylko te prace poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.2. Szczegóły dotyczące przeszukania systematycznego oraz krytyczną ocenę odnalezionych badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.1 i 17.2).

W ramach niniejszego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań ukierunkowanych na porównanie różnych form podania IVIg (np. tryb szpitalny vs tryb ambulatoryjny). Z tego względu w analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE (terapia GBS) oraz IVIg względem PLC (terapia MMN).

Ze względu na fakt, iż w niektórych z prac nie podano wszystkich informacji i wyników badań, część danych została zaczerpnięta z opublikowanych wiarygodnych przeglądów systematycznych opracowanych przez *Cochrane Collaboration*, w których uwzględniono również niepublikowane dane dostarczone przez autorów badań. [57, 58]

Na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty nie stwierdzono istotnych niezgodności pomiędzy analitykami.

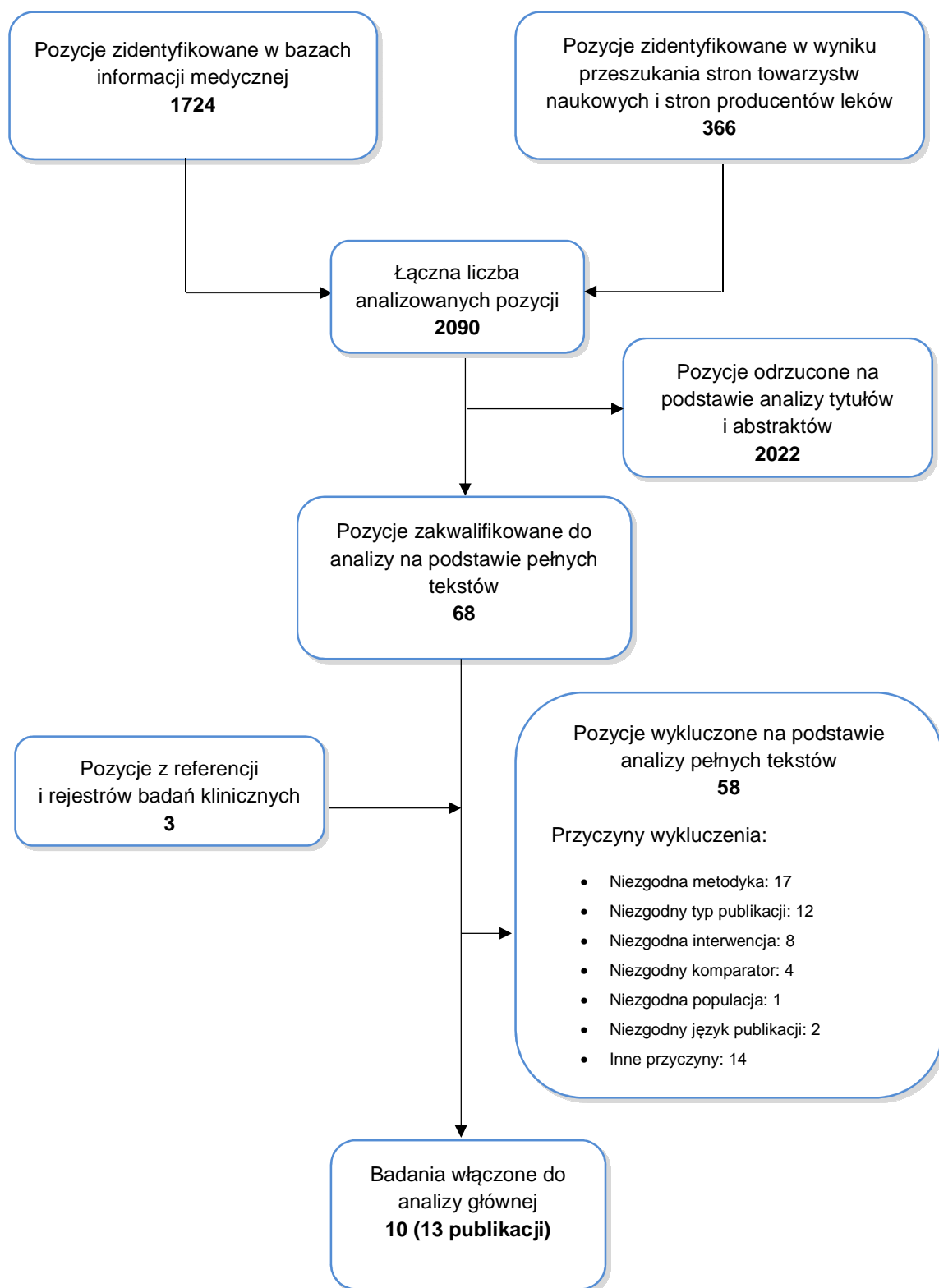
Badania uwzględnione w niniejszej analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej

Publikacja	Opis	Ref.
GBS		
Bril 1996	Publikacja główna	[59]
Diener 2001	Publikacja główna	[60]
El-Bayoumi 2011	Publikacja główna	[61]
PSGBS 1997	Publikacja główna	[19]
van der Meche 1992	Publikacja główna	[18]
• Kleyweg 1991	Publikacja dodatkowa do badania van der Meche 1992	[62]

Publikacja	Opis	Ref.
• van der Meche 1994	Publikacja dodatkowa do badania van der Meche 1992	[63]
MMN		
Azulay 1994	Publikacja główna	[64]
Federico 2000	Publikacja główna	[65]
Hahn 2013	Publikacja główna	[66]
• NCT00666263	Raport do badania Hahn 2013	[67]
Leger 2001	Publikacja główna	[68]
van den Berg 1995	Publikacja główna	[69]

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

6.2.1. GBS

Zidentyfikowano 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PE w leczeniu pacjentów z GBS. Dwa spośród włączonych do analizy badań były trójramienne, i oprócz IVIg i PE, uwzględniały również trzecią grupę, w której stosowano immunoabsorpcję (Diener 2001) lub leczenie sekwencyjne IVIg, a następnie PE (PSGBS 1997). Z uwagi na zdefiniowany problem decyzyjny w niniejszej analizie uwzględniono jedynie ramiona IVIg oraz PE.

Odnalezione badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe (Diener 2001, PSGBS 1997, van der Meche 1992) lub jednoośrodkowe (Bril 1996, El-Bayoumi 2011) randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W trzech pracach kod randomizacji został wygenerowany prawidłowo, natomiast w dwóch badaniach nie opisano metody randomizacji. W trzech pracach ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. Wszystkie badania przeprowadzono metodą otwartej próby, bez zaślepienia. W jednej pracy (van der Meche 1992) zaślepiony badacz dokonywał oceny wszystkich pacjentów, a następnie wyniki te porównywano z ocenami niezaslepionych badaczy. W badaniu PSGBS 1997 zaślepiony badacz oceniał sprawność pacjentów w 4 tyg. po randomizacji. W większości badań przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczna badań została oceniona na 2 do 3 pkt w skali Jadad.

Populację docelową stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym GBS o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, charakteryzowanym jako: co najmniej 2 pkt w skali niesprawności GBS (Bril 1996), brak możliwości samodzielnego poruszania się (PSGBS 1997) lub niezdolność do samodzielnego przejścia 10 m (van der Meche 1992). Do badania El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów o większym stopniu nasilenia choroby w porównaniu z pozostałymi badaniami. Kryteria włączenia zakładały udział chorych, u których wystąpiła konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji. W większości badań objawy GBS nie mogły trwać dłużej niż 14 dni. W jednym (Bril 1996) kryteria włączenia nie określały czasu trwania objawów przed rozpoczęciem badania, jednakże na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów można wnioskować, że objawy GBS nie trwały więcej niż 14 dni (średnia 5,0 dni). We wszystkich pracach łącznie wzięło udział 540 pacjentów, z czego 275 zostało zrandomizowanych do grupy IVIg oraz 265 do grupy PE. Średnia ważona wieku chorych w 4 badaniach (Bril 1996, Diener 2001, PSGBS 1997, van der Meche 1992) wynosiła 48,7 roku w grupie IVIg oraz 49,6 roku w grupie PE. W badaniu El-Bayoumi 2011, do którego kwalifikowano wyłącznie dzieci, mediana wieku w grupie IVIg wynosiła 8,8 roku, a w grupie PE 8,0 roku. Średni czas trwania objawów wynosił od 5,2 do 6,4 dni w grupie IVIg oraz od 4,7 do 6,9 dni w grupie PE. W badaniu El-Bayoumi 2011 mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji wynosiła w obu grupach 9,0 dni. W pracy van der Meche 1992 nie podano średniego czasu trwania objawów, raportowano natomiast, że odsetek pacjentów, u których objawy trwały nie dłużej niż 7 dni wynosił, 76% i 70%, odpowiednio w grupie IVIg oraz PE. Średni stopień niesprawności pacjentów wynosił 3,8–4,0 pkt

w grupie IVIg oraz 3,5–4,1 pkt w grupie PE. W badaniu El-Bayoumi 2011 nie podano wprawdzie informacji dotyczących stopnia niesprawności, zgodnie z kryteriami włączenia do badania kwalifikowano pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, co odpowiada 5 pkt w skali niesprawności GBS (szczegółowy opis skali zamieszczono w rozdz. 2.1.9). Odsetek pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji raportowany w pozostałych pracach wynosił 12–18% w grupie IVIg oraz 10–21% w grupie PE.

We wszystkich badaniach IVIg stosowano w dawce 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni lub 0,5 g/kg przez 4 dni. W grupie PE stosowano wymianę osocza o łącznej objętości 200–250 ml/kg dokonywaną w pięciu zabiegach. W żadnej pracy nie podano informacji na temat stosowanych kointerwencji, jedynie w badaniu PSGBS 1997 wspomniano o dodatkowym leczeniu zgodnie ze schematami przyjętymi w danym ośrodku.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach należały: poprawa w skali niesprawności o co najmniej 1 pkt w ciągu 4 tyg. (Diener 2001, van der Meche 1992), średnia zmiana niesprawności w ciągu 4 tyg. (PSGBS 1997) oraz czas trwania mechanicznej wentylacji (El-Bayoumi 2011). W jednym badaniu (Bril 1996) nie określono, który z ocenianych parametrów stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniach oceniano również czas niezbędny do poprawy stopnia niesprawności o 1 punkt, odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w stopniu niesprawności o 1 stopień, poprawę w skali niesprawności o co najmniej 1 pkt po 12 mies., odsetek pacjentów z nawrotem choroby, czas do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, a także czas trwania: mechanicznej wentylacji, hospitalizacji i rehabilitacji. W badaniach analizowano również profil bezpieczeństwa. Okres obserwacji wynosił od 6 do 12 mies., jednakże w odniesieniu do głównego punktu końcowego (ocena stopnia niesprawności) we wszystkich pracach raportowano wyniki po 4 tyg. od randomizacji. W dwóch pracach wyniki analizowano, uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT), w jednej pracy z analizy wykluczono pacjentów, którzy tuż po przeprowadzeniu randomizacji nie spełniali kryteriów włączenia, pomimo iż początkowo się kwalifikowali do badania (analiza mITT), z kolei w pozostałych pracach metoda analizy wyników była niejasna. Jedynie w dwóch pracach podano informację na temat testowanej hipotezy wyjściowej. Badanie van der Meche 1992 zaprojektowano w celu wykazania równoważności (*equivalence*) IVIg oraz PE, z kolei w pracy PSGBS 1997 testowano hipotezę równoważności oraz przewagi (*superiority*) IVIg nad PE.

Ocena homogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania i włączone do analizy klinicznej są w dużej mierze jednorodne, z wyjątkiem pracy El-Bayoumi 2011. Kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich pracach były zbliżone, jedynie do pracy El-Bayoumi 2011 kwalifikowano pacjentów wymagających stosowania mechanicznej wentylacji, a więc wyjściowo bardziej obciążonych niż w pozostałych badaniach. Dodatkowo, w badaniu tym udział brały wyłącznie dzieci, a czas trwania objawów był nieco dłuższy w porównaniu z innymi badaniami. Wobec powyższego zdecydowano, iż zasadnym będzie przeprowadzenie metaanalizy zidentyfikowanych badań oraz analizy wrażliwości, wykluczającej badanie El-Bayoumi 2011.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 24, Tabela 25), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 17.2.1).

Tabela 24.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji GBS

Badanie	OB. [mies.]	Grupa	N	Wiek [lata]	M [%]	Czas trwania objawów ^a [dni]	Wynik w skali GBS ^b	GBS ≥ 3 [%] ^c	Mechaniczna wentylacja [%]	J
Bril 1996	12	IVIg	26	39,9	50	5,2	3,8	88	bd	2/5
		PE	24	49,3	50	4,7	4,1		bd	
Diener 2001	12	IVIg	25	50,6	bd	6,3	3,8	bd	bd	3/5
		PE	26	45,6	bd	6,0	3,5	bd	bd	
El-Bayoumi 2011	bd	IVIg	20	8,8 ^d	bd	9,0 ^d	5	100	100	2/5
		PE	21	8,0 ^d	bd	9,0 ^d	5	100	100	
PSGBS 1997	12	IVIg	130	51,5	61	6,4	4,0	100	12	2/5
		PE	121	51,0	61	6,9	3,9	100	10	
van der Meche 1992	6	IVIg	74	46,2	bd	bd ^e	4,0	100	18	2/5
		PE	73	48,8	bd	bd ^e	4,0	100	21	

M – mężczyźni;

a) Średni czas trwania objawów.

b) Średni stopień niesprawności wg skali niesprawności GBS.

c) Odsetek pacjentów z niesprawnością ≥ 3 pkt w skali niesprawności GBS.

d) Mediana czasu trwania objawów do momentu intubacji.

e) U 76% pacjentów w grupie IVIg oraz 70% w grupie PE obserwowano objawy ≤ 7 dni przed randomizacją.

Tabela 25.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji GBS

Badanie	Interwencja	
	IVIg	PE
Bril 1996	0,5 g/kg/dzień przez 4 kolejne dni	200–250 ml/kg w 5 zabiegach, w ciągu 7–10 dni
Diener 2001	0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni	200–250 ml/kg w 5 zabiegach, w ciągu 14 dni
El-Bayoumi 2011	0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni	1 zabieg przez 5 kolejnych dni
PSGBS 1997	0,4 g/kg/dzień przez 5 dni ^a	5 zabiegów po 50 ml/kg, w ciągu 8–13 dni ^a
van der Meche 1992	0,4 g/kg/dzień w ciągu kolejnych 5 dni ^a	200–250 ml/kg w 5 zabiegach, w ciągu 7–14 dni ^a

a) W przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii.

6.2.2. MMN

Zidentyfikowano 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PLC w leczeniu pacjentów z MMN.

Wszystkie badania zaprojektowano jako randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne, przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym (*cross-over*). W pracy Azulay 1994 nie określono w jasny sposób czy, badanie było randomizowane, jednakże w przeglądzie systematycznym opracowanym przez *Cochrane Collaboration* (van Schaik 2005) badanie to zostało zaklasyfikowane

jako RCT. Ze względu na wysoką wiarygodność samego opracowania (van Schaik 2005), jak również instytucji badawczej (*Cochrane Collaboration*), na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że we wspomnianym badaniu klinicznym (Azulay 1994) została przeprowadzona randomizacja, co pozwala uznać, że spełnia ono kryteria włączenia do analizy.

Dwa spośród włączonych badań były wieloośrodkowe (Federico 2000, Hahn 2013), jedno przeprowadzono w jednym ośrodku (Azulay 1994), a w dwóch nie podano informacji na ten temat. W większości badań przedstawiono pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z badania wraz z podaniem przyczyn. Jakość metodologiczna badań została oceniona na 2 do 5 pkt w skali Jadad.

W jednym z badań (van den Berg 1995) wszyscy pacjenci w początkowej otwartej fazie badania otrzymywali IVIg, a następnie do fazy RCT kwalifikowano wyłącznie pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie. Terapia była wznawiana w chwili powrotu objawów choroby do stanu sprzed leczenia. Badanie Hahn 2013 składało się z pięciu 12-tygodniowych faz. Po początkowej fazie stabilizacji, w której wszyscy pacjenci przyjmowali IVIg, pacjentów randomizowano do jednej z dwóch sekwencji leczenia: IVIg a następnie PLC lub PLC a następnie IVIg. Fazy te przedzielone były okresem, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali IVIg, w celu wyeliminowania efektu przeniesienia (*carry-over effect*). W ostatniej fazie badania ponownie wszyscy pacjenci otrzymywali IVIg w sposób niezaślepiony. Zgodnie z protokołem badania pacjenci, u których obserwowano istotne pogorszenie sprawności, mogli przechodzić z zaślepionej do otwartej fazy, w której otrzymywali IVIg. W pracy Federico 2000 pacjenci, u których nie zaobserwowano poprawy objawów lub wystąpiło pogorszenie, w 28. dniu od rozpoczęcia leczenia (IVIg lub PLC) przechodzili od razu do drugiego ramienia, z kolei pacjenci, u których obserwowano poprawę, przechodzili do drugiego ramienia dopiero w chwili, gdy ich stan niesprawności powrócił do poziomu sprzed badania. W badaniu Leger 2001 pacjenci randomizowani byli do grupy IVIg lub PLC i przyjmowali 3 kursy leczenia (1 kurs leczenia w miesiącu przez 3 miesiące). Chorzy z odpowiedzią na leczenie w 4. miesiącu obserwacji kontynuowali terapię przez kolejne 3 mies., pozostali otrzymywali terapię alternatywną.

Populację docelową w badaniach stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną MMN. Do badania Leger 2001 kwalifikowano zarówno pacjentów nowo zdiagnozowanych ze stale postępującą chorobą (wcześniej nie leczonych IVIg), jak i chorych, u których pojawił się nawrót choroby (pacjenci leczeni IVIg). W pracy Hahn 2013 kryterium włączenia była wcześniejsza, co najmniej 3-miesięczna, terapia IVIg.

We wszystkich pracach łącznie wzięło udział 90 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił od 38,9 do 54,6 roku (średnia ważona 49,5 roku), a średni czas od rozpoznania MMN mieścił się w przedziale od 5,3 do 9,0 lat. Tylko w dwóch pracach podano informacje na temat stopnia niesprawności pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, przy czym postęgiwano się różnymi skalami.

Dawka IVIg stosowana w badaniach wynosiła 0,4–0,5 g/kg/dzień podawana przez 5 kolejnych dni 1–2 razy w miesiącu. W badaniu Hahn 2013 u pacjentów stosowano schematy leczenia sprzed badania (0,4–2,0 g/kg co 2–4 tygodni). W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC. W żadnym z badań nie

podano informacji na temat dodatkowego leczenia objawowego stosowanego w grupie PLC. Jednakże autorzy niniejszej analizy założyli, że PLC odpowiada BSC, gdyż wydaje się mało prawdopodobne, że pacjenci z grupy otrzymującej PLC zostali pozbawieni jakiegokolwiek opieki medycznej, co byłoby nieetyczne. Czas trwania zaślepionej fazy badania mieścił się w granicach od 28 dni do 3 mies.

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniach były zróżnicowane i obejmowały: zmianę siły mięśni, maksymalną siłę uścisku ręki, stopień niesprawności kończyn górnych, odpowiedź na leczenie. Dodatkowo, oceniano zmianę nasilenia objawów/ogólnej sprawności, konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, zmianę w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, parametry elektrofizjologiczne, miano przeciwciał anty-GM1 oraz profil bezpieczeństwa. W poszczególnych badaniach stosowano różne metody pomiaru do oceny niesprawności, nasilenia objawów, siły mięśni czy siły uścisku. We wszystkich pracach wyniki analizowano z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych do danego schematu leczenia pacjentów (analiza ITT). Jedynie w pracy Leger 2001 nie podano informacji na temat metody analizy wyników. Wszystkie badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) IVIg nad PLC. W badaniu Azulay 1994 nie podano informacji na temat testowanej hipotezy wyjściowej.

Ocena homogeniczności wykazała, że badania odnalezione w toku systematycznego przeszukania i włączone do analizy klinicznej różnią się w istotny sposób między sobą w zakresie populacji (część badań w populacji pacjentów wcześniej leczonych IVIg), konstrukcji badań, długości okresu obserwacji oraz ocenianych punktów końcowych, jak również ich definicji. W związku z powyższym kumulację ilościową wyników uznano za niezasadną.

Najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań przedstawiono poniżej (Tabela 26, Tabela 27), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. 17.2.2).

Tabela 26.
Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji MMN

Badanie	Okres obserwacji	N	Wiek [lata] ^a	Płeć męska [%]	Czas od diagnozy [lata] ^a	Stopień niesprawności ^a	J
Azulay 1994	56 dni	5	48,4 ^b	80	6,07	bd	2/5
Federico 2000	2x po 28 dni + różnej długości okres <i>wash-out</i>	16	38,9	94	5,3	27,6 ^c	5/5
Hahn 2013	15 mies.	44	51,6	73	bd	bd	5/5
Leger 2001	7 mies.	19	54,6	68	9,0	bd	3/5
van den Berg 1995	bd	6	46,7	67	6,0	2 ^d	2/5

a) Średnia.

b) Wiek w chwili wystąpienia objawów.

c) Wynik w skali NDS (opis skali w Rozdz. 17.7).

d) Wynik w zmodyfikowanej skali Rankin (2 pkt – niewielka niesprawność prowadząca do ograniczeń w trybie życia, ale niemająca wpływu na samodzielne funkcjonowanie).

Tabela 27.
Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji MMN

Badanie	Okres interwencji	Dawka IVIg	Wcześniejsze leczenie
Azulay 1994	bd	0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni	bd
Federico 2000	28 dni	0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni	bd
Hahn 2013	11 mies. ^{a, b}	0,4–2,0 g/kg co 2–4 tygodnie (schematy leczenia indywidualnych pacjentów zachowane sprzed badania) ^c	IVIg przez przed włączeniem do badania (mediana: 6 mies.)
Leger 2001	3 mies., w 4. miesiącu pacjenci z odpowiedzią na leczenie mogli kontynuować terapię przez kolejne 3 mies., pozostali otrzymywali terapię alternatywną	0,5 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni podawane raz w miesiącu	IVIg (n = 10), leczenie immunosupresyjne (n = 4) lub brak leczenia (n = 9)
van den Berg 1995	bd	0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni	IVIg w niezasłepionej fazie badania

a) Mediana.

b) 335 dni dla IVIg w całym badaniu; w podwójnie zaślepionej fazie badania 84 dni w grupie IVIg oraz 28 dni w grupie PLC.

c) W przypadku pacjentów przyjmujących przed badaniem lek co 5 tygodni, po włączeniu do badania zmieniono schemat zakładający podawanie co 4. tygodnie, odpowiednio przeliczając dawkę.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. GBS

7.1.1. Ocena stopnia niesprawności

Zmiana stopnia niesprawności po 4 tyg. od randomizacji oceniana była w 4 badaniach. We wszystkich stosowano oryginalną lub zmodyfikowaną skalę do oceny niesprawności w GBS (skala Hughesa). Ze względu na brak wystarczającej ilości danych nie przeprowadzono kumulacji ilościowej. W badaniu van der Meche 1992 w grupie IVIg obserwowano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności w porównaniu z grupą PE, natomiast w pozostałych różnice nie były istotne statystycznie lub nie podano informacji na ten temat (Tabela 28).

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie niesprawności o co najmniej 1 stopień raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej, a ich kumulacja ilościowa wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg i PE w odniesieniu do tego punktu końcowego. Analiza wrażliwości, po wykluczeniu badania El-Bayoumi 2011, w którym pacjenci byli wyjściowo bardziej obciążeni, nie wpłynęła na zmianę wniosku (Tabela 29).

W badaniu Diener 2001 oceniano również zmniejszenie niesprawności o co najmniej 1 stopień po 6 i 12 mies. po randomizacji, czas do poprawy stopnia niesprawności o 1 pkt oraz czas do osiągnięcia poziomu niesprawności równego 1 pkt. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami, aczkolwiek autorzy publikacji nie podali wartości liczbowych ani wyników analizy statystycznej.

Tabela 28.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji

Badanie	OB	IVIg		PE		MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Bril 1996	4 tyg.	26	-1,2	18	-1,0	-0,2	NS
Diener 2001	4 tyg.	20	-1,2 ^b	21	-1,3 ^b	ND	bd
PSGBS 1997	4 tyg.	130	-0,8 (1,3)	121	-0,9 (1,3)	0,09 [-0,23; 0,42]	NS
van der Meche 1992	4 tyg.	74	-0,86 (1,32) ^b	73	-0,37 (1,33) ^b	-0,49 [-0,92; -0,06]	≤0,05

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012 [70].

Tabela 29.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień

Badanie	OB	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Bril 1996	4 tyg.	18/26 (69)	11/18 (61)	1,13 [0,72; 1,77]	RD = 0,08 [-0,21; 0,37]	bd
Diener 2001	4 tyg.	16/20 (80)	15/21 (71)	1,12 [0,79; 1,59]	RD = 0,09 [-0,18; 0,35]	NS
PSGBS 1997	4 tyg.	72/130 (55) ^b	70/121 (58) ^b	0,96 [0,77; 1,19]	RD = -0,02 [-0,15; 0,10]	bd
van der Meche 1992	4 tyg.	39/74 (53)	25/73 (34)	1,54 [1,05; 2,26]	NNT = 6 [3; 37]	0,024
Metaanaliza	4 tyg.	145/250 (58)	121/233 (52)	1,11 [0,95; 1,30]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]	0,20
EI-Bayoumi 2011^c	4 tyg.	18/20 (90)	20/21 (95)	0,95 [0,79; 1,13]	RD = -0,05 [-0,21; 0,11]	0,606
Metaanaliza	4 tyg.	163/270 (60)	141/254 (56)	1,09 [0,95; 1,25]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,13

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu homogeniczności.

b) Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego Hughes 2012 [70].

c) W badaniu punkt końcowy określono jako korzystny efekt, zdefiniowany jako możliwość samodzielnego przejścia odległości 10 m (stopień niesprawności w skali GBS 2 pkt), co – biorąc pod uwagę stan wyjściowy pacjentów – odpowiada poprawie o co najmniej 1 stopień.

7.1.2. Czas do zmniejszenia stopnia niesprawności

Czas upływający od randomizacji do poprawy stopnia niesprawności raportowano w 3 badaniach.

W jednym badaniu (van der Meche 1992) mediana czasu do zmniejszenia niesprawności o 1 stopień była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów stosujących IVIg w porównaniu z grupą PE ($p = 0,05$). Z kolei w pracy Bril 1996 średni czas do zmiany niesprawności o 1 stopień był numerycznie nieco dłuższy w grupie IVIg, aczkolwiek różnica nie była znamienna statystycznie (Tabela 30).

Czas od rozpoczęcia leczenia do odzyskania sprawności manualnej był numerycznie krótszy w grupie IVIg w porównaniu z PE, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie. Mediana czasu upływającego od początku terapii do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia wynosiła od 51 do 55 dni w grupie IVIg oraz od 49 do 69 dni w grupie PE, i w żadnym z dwóch badań raportujących ten punkt końcowy nie osiągnięto różnic istotnych statystycznie (Tabela 31).

W badaniu PSGBS 1997 raportowano również medianę czasu upływającego od randomizacji do powrotu do pracy, która w grupie IVIg wynosiła 371 dni z kolei w grupie PE 290 dni, jednakże również w tym przypadku różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 30
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poprawy o 1 stopień [dni]

Badanie	OB	IVIg		PE		MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Bril 1996	1 mies.	26	39 (12)	18	36 (10)	3,00 [-3,53; 9,53]	NS
van der Meche 1992	6 mies.	74	27 ^c	73	41 ^b	ND	0,05

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Mediana.

Tabela 31
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poziomu niesprawności 1 lub 2 pkt [dni]

Badanie	Definicja	OB [mies.]	IVIg		PE		MD [95% CI]	p ^a
			N	Srednia (SD)	N	Srednia(SD)		
Bril 1996	Odzyskanie sprawności manualnej (1 pkt)	1	16	100 (27)	7	127 (37)	-27,00 [-57,44; 3,44]	NS
PSGBS 1997	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy (2 pkt)	12	130	51 (20–164) ^c	121	49 (19–148) ^c	ND	NS
van der Meche 1992	Odzyskanie zdolności chodzenia bez pomocy (2 pkt)	6	74	55 [30; 70] ^d	73	69 [55; 97] ^d	ND	0,07

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) W grupie IVIg mediana wynosiła 65 dni, a w grupie PE 90 dni.

c) Mediana (IQR).

d) Mediana [95% CI], z przeglądu systematycznego Hughes 2012 [70].

7.1.3. Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji

Czas upływający od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji u pacjentów jej wymagających oceniano w 3 pracach.

W badaniu El-Bayoumi 2011, w którym u wszystkich pacjentów stosowano mechaniczną wentylację, mediana czasu od randomizacji do zaprzestania mechanicznej wentylacji była istotnie statystycznie dłuższa w grupie IVIg w porównaniu z PE i wynosiła odpowiednio 13 i 11 dni ($p = 0,037$).

W pozostałych dwóch badaniach, obejmujących populację mniej obciążoną, mediana czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji wynosiła 26–27 dni u pacjentów stosujących IVIg oraz 29–34 dni u chorych z grupy PE, przy czym w jednym dużym badaniu (PSGBS 1997) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami, natomiast w drugim nie podano informacji odnośnie do istotności statystycznej (Tabela 32).

Dane dotyczące czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji podano również w badaniu Diener 2001, jednakże jedynie 6 pacjentów (po 3 w każdej z grup) wymagało jej zastosowania. Czas do zaprzestania mechanicznej wentylacji wynosił dla poszczególnych pacjentów w grupie PE 6, 30 oraz 64 dni, natomiast w grupie IVIg 9, 34 oraz 142 dni.

W pracy van der Meche 1992 obserwowano, iż w grupie IVIg mniej pacjentów wymagało zastosowania mechanicznej wentylacji w porównaniu z grupą PE. Największą różnicę pomiędzy grupami obserwowano w drugim tygodniu, kiedy mechaniczna wentylacja była wymagana u 27% pacjentów stosujących IVIg oraz 42% chorych z grupy PE ($p < 0,05$).

Tabela 32.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji [dni]

Badanie	OB	IVIg		PE		MD [95% CI]	p ^a
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
van der Meche 1992	6 mies.	29	27 [13; 97] ^b	34	34 [12; 97] ^b	ND	bd
PSGBS 1997	12 mies.	44	26 (15–45)	40	29 (14–57)	ND	NS
El-Bayoumi 2011	bd	20	13,0 (11,3–14,5)	21	11,0 (11–13)	ND	0,037

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Mediana [95% CI], dane z przeglądu systematycznego Hughes 2012 [70].

7.1.4. Hospitalizacja

Czas hospitalizacji raportowano w 3 badaniach. W żadnym nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą IVIg a PE w odniesieniu do czasu hospitalizacji (Tabela 33).

W pracy Diener 2001 podano również informację na temat czasu rehabilitacji, który był zbliżony w obu grupach, aczkolwiek autorzy nie przedstawili żadnych danych liczbowych.

Tabela 33.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu hospitalizacji [dni]

Badanie	OB	IVIg		PE		MD [95% CI]	p ^a
		N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)		
Diener 2001	12 mies.	25	bd	26	bd	ND	NS
El-Bayoumi 2011 ^a	bd	20	16,5 (15,3–18,8)	21	15,0 (13,0–17,0)	ND	0,094
PSGBS 1997	12 mies.	130	53 (21–135)	121	63 (28–124)	ND	NS

a) Pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej.

7.1.5. Nawrót choroby

Nawrót choroby raportowano w jednym badaniu (PSGBS 1997), w którym ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było niższe w grupie IVIg w porównaniu z PE, aczkolwiek różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W pracy van der Meche 1992 analizowano występowanie fluktuacji choroby związanych z leczeniem, które zdefiniowano jako: 1) poprawę o co najmniej 1 pkt w skali oceny niesprawności (funkcjonalności) lub poprawę o >5 pkt w skali MRC, a następnie pogorszenie wyników, lub: 2) stabilizację choroby przez >1 tydz. a następnie pogorszenie objawów (o >5 pkt w skali MRC lub ≥1 pkt w skali niesprawności). W odniesieniu do tego punktu końcowego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 34).

Tabela 34.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby

Badanie	Punkt końcowy	OB. [mies.]	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
PSGBS 1997	Nawrót choroby	12	4/130 (3)	7/121 (6)	0,53 [0,16; 1,77]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
van der Meche 1992	Fluktuacje choroby	6	8/74 (11)	6/73 (8)	1,32 [0,48, 3,60]	0,03 [-0,07, 0,12]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

7.1.6. Działania niepożądane

7.1.6.1. Działania niepożądane ogółem

Dane na temat zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania IVIg vs PE raportowano w 3 badaniach. We wszystkich ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było niższe w grupie IVIg w porównaniu z ramieniem PE, aczkolwiek istotną statystycznie różnicę odnotowano tylko w jednej pracy (Tabela 35).

W jednym z badań (El-Bayoumi 2011) nie raportowano żadnych znaczących działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W pracy Diener 2001 w trakcie terapii IVIg wystąpiły ciężkie działania niepożądane, takie jak: arytmia, tachykardia, dreszcze, wzrost temperatury, skrócony oddech, z kolei w grupie PE miały miejsce zgon oraz pęknięcie wątroby oraz śledziony. W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat ciężkich działań niepożądanych.

W pracy van der Meche 1992 w grupie IVIg istotnie statystycznie niższy był odsetek pacjentów doświadczających licznych działań niepożądanych (*multiple adverse events*) u poszczególnych pacjentów w porównaniu z grupą PE (7% vs 22%, $p < 0,01$). W pracy nie podano jednak definicji tego punktu końcowego.

Tabela 35.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Badanie	OB. [mies.]	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
AE ogółem						
Bril 1996	12	3/26 (12) ^b	12/18 (67) ^b	0,17 [0,06; 0,53]	NNT = 2 [2; 4]	0,07
Diener 2001	12	12/23 (52)	14/26 (54)	0,97 [0,57; 1,64]	RD = -0,02 [-0,30; 0,26]	NS
van der Meche 1992	6	39°/74	68°/73	ND	ND	IS
AE związane z leczeniem						
El-Bayoumi 2011	bd	0/20 (0)	0/21 (0)	ND	ND	bd
PSGBS 1997	12	6/130 (5)	8/121 (7)	0,70 [0,25; 1,95]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	NS

Badanie	OB. [mies.]	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Liczne AE						
van der Meche 1992	6	5/74 (7)	16/73 (22)	0,31 [0,12; 0,80]	NNT = 7 [4; 25]	<0,01

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) W grupie IVIg obserwowano 5 zdarzeń, natomiast w grupie PE 19.

c) Liczba zdarzeń.

7.1.6.2. Szczegółowe działania niepożądane

Dane na temat rodzaju poszczególnych działań niepożądanych raportowano w 3 badaniach, przy czym w dwóch z nich (PSGBS 1997 oraz Diener 2001) raportowano wyłącznie zdarzenia związane z leczeniem. Dane porównawcze dostępne były w odniesieniu do wystąpienia takich działań niepożądanych, jak: bolesny rumień w miejscu podania, ból głowy, duszność, hipokalcemia, meningizm, prawdopodobny zawał serca, nadciśnienie, niedociśnienie, wymioty i nudności, posocznica, zapalenie płuc, niedobór fibrynogenu, zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek oraz złe samopoczucie. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było porównywalne w obu grupach i w większości przypadków dotyczyło pojedynczych pacjentów. Istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie odnośnie do wystąpienia niedociśnienia, które rzadziej raportowano w grupie IVIg w porównaniu z grupą PE.

W 2 pracach raportowano również działania niepożądane związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem wątroby. W jednym badaniu u pacjentów z grupy IVIg istotnie statystycznie częściej w porównaniu z PE obserwowano wzrost aktywności ALT 2 tyg. po rozpoczęciu terapii (63% vs 42%, $p < 0,01$). Przy czym w kolejnych tygodniach odsetek pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT malał, a po 26 tyg. wynosił 4% i 6% odpowiednio w grupie IVIg i PE, bez istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zestawienie szczegółowych działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5.1.1).

7.1.7. Utrata z badania

Utratę z badania raportowano w 4 pracach włączonych do analizy klinicznej. We wszystkich odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, był numerycznie większy w grupie PE niż w grupie stosującej IVIg. W metaanalizie wykazano, że utrata z badania ogółem była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IVIg w porównaniu z PE (Tabela 36).

W dwóch badaniach raportowano utratę pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, przy czym w żadnym nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka utraty z badania

Badanie	OB	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Utrata ogółem						
Bril 1996	12 mies.	0/26 (0)	6/24 (25)	0,07 [0,00; 1,20]	NNT = 4 [3; 15]	bd
Diener 2001	12 mies.	6/25 ^b (24)	9/26 (35)	0,69 [0,29; 1,66]	RD = -0,11 [-0,35; 0,14]	bd
PSGBS 1997^c	12 mies.	3/130 (2)	7/121 (6)	0,40 [0,11; 1,51]	RD = -0,03 [-0,08; 0,01]	bd
van der Meche 1992^d	6 mies.	0/74 (0)	1/73 (1)	0,33 [0,01; 7,94]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	bd
Metaanaliza	6–12 mies.	9/255 (4)	23/244 (9)	0,41 [0,21; 0,81]	NNT = 18 [11; 63]	0,41
Utrata z powodu AE						
Bril 1996	12 mies.	0/26 (0)	0/24 (0)	ND	ND	ND
Diener 2001	12 mies.	1/25 (4) ^e	3/26 (12) ^f	0,35 [0,04; 3,11]	-0,08 [-0,22; 0,07]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) 2 pacjentów nie otrzymało żadnego leczenia.

c) 2 pacjentów w grupie IVIg oraz 3 pacjentów w grupie PE musiało skrócić/przerwać leczenie.

d) do badania zrandomizowano 150 pacjentów, z czego 3 zostało wykluczonych z badania tuż po randomizacji (niespełnienie kryteriów włączenia).

e) SAE.

f) 2 SAE, 1 gorączka.

7.1.8. Zgon

Informację o zgonach podano we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej. Łącznie we wszystkich pracach odnotowano 7 zgonów w grupie pacjentów stosujących IVIg oraz 8 zgonów w grupie chorych leczonych za pomocą PE. W metaanalizie obejmującej wszystkie badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu

Badanie	OB	IVIg	PE	IVIg vs PE		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Bril 1996	12 mies.	0/26 (0)	0/18 (0)	ND	ND	bd
Diener 2001	12 mies.	0/23 (0)	1/26 (4)	0,38 [0,02; 8,78]	-0,04 [-0,14; 0,07]	bd
PSGBS 1997^b	12 mies.	6/130 (5)	5/121 (4)	1,12 [0,35; 3,57]	0,00 [-0,05; 0,06]	bd
van der Meche 1992	6 mies.	1/74 (1)	2/73 (3)	0,49 [0,05; 5,32]	-0,01 [-0,06; 0,03]	bd
Metaanaliza	4 badania	7/253 (3)	8/238 (3)	0,84 [0,33; 2,15]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,88
El-Bayoumi 2011	bd	0/20 (0)	0/21 (0)	ND	ND	bd
Metaanaliza	5 badań	7/273 (3)	8/259 (3)	0,85 [0,34; 2,12]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,95

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania. W przypadku metaanalizy podawano p dla testu homogeniczności.

b) Wg oceny neurologa tylko 1 zgon w grupie PE był związany z leczeniem.

7.2. MMN

7.2.1. Ocena stopnia niesprawności

Odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę sprawności raportowano w 4 badaniach włączonych do analizy klinicznej. W każdym z badań niesprawność oceniano za pomocą innej skali (szczegółowy opis zastosowanych skal przedstawiono w Aneksie). W większości badań odsetek pacjentów uzyskujących istotną poprawę był numerycznie wyższy w grupie IVIg w porównaniu do PLC, a w 2 pracach (Federico 2000, van der Berg 1995) różnica pomiędzy grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej. W badaniu Azulay 1994 w żadnej z grup nie obserwowano istotnej poprawy sprawności (Tabela 38).

W pracy Hahn 2013 raportowano odsetek pacjentów z pogorszeniem sprawności w skali GNDS (dla kończyn górnych) oraz ODSS (zdefiniowane jako wzrost o co najmniej 1 pkt w skali ODSS). Ryzyko pogorszenia stopnia sprawności zarówno w skali GNDS jak i ODSS było istotnie statystycznie niższe w grupie IVIg w porównaniu z grupą PLC (Tabela 39).

W 2 pracach raportowano średnią zmianę sprawności w stosunku do poziomu wyjściowego. W badaniu Leger 2001, w którym pacjenci sami oceniali swoją sprawność w odniesieniu do codziennych aktywności, obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w grupie IVIg w porównaniu z PLC. W pracy Hahn 2013 sprawność obu kończyn górnych oceniano za pomocą testu 9 otworów i kołków (*9-hole peg test*). Czas niezbędny do wykonania testu był istotnie statystycznie krótszy w grupie IVIg w porównaniu z PLC, co świadczy o większej sprawności pacjentów w grupie IVIg (Tabela 40).

Tabela 38.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących istotną poprawę sprawności

Badanie	OB	Definicja punktu końcowego	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Azulay 1994	28 dni	poprawa w skali Norrisa	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	ND	ND	bd
Federico 2000	28 dni	poprawa sprawności w ocenie pacjenta	11/16 (68,8)	0/16 (0,0)	23,0 [1,47; 359,95]	NNT = 2 [2; 3]	bd
Leger 2001	4 mies.	poprawa sprawności w ocenie pacjenta	4/7 (57,1) ^b	2/7 (28,6) ^b	2,0 [0,53; 7,60]	RD = 0,29 [-0,21; 0,78]	bd
van den Berg 1995	4 mies.	poprawa sprawności	5/6 (83,3) ^b	0/6 (0,0) ^b	11,0 [0,74; 163,49]	NNT = 2 [1; 3]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego van Shaik 2005 [58].

Tabela 39.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących pogorszenie sprawności

Badanie	OB. [mies.]	Definicja punktu końcowego	IVIg		PLC		IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Hahn 2013	15	pogorszenie w skali GNDS	5/42 (11,9)	15/42 (35,7)	0,33 [0,13; 0,83]		NNT = 5 [3; 16]	0,021	
Hahn 2013	15	pogorszenie w skali ODSS ^b	3/42 (7,1)	13/42 (31)	0,23 [0,07; 0,75]		NNT = 5 [3; 13]	0,011	

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Zdefiniowane jako wzrost o co najmniej 1 pkt w skali ODSS.

Tabela 40.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do średniej zmiany sprawności

Badanie	OB. [mies.]	Definicja punktu końcowego	IVIg		PLC		MD [95% CI]	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Leger 2001	4	zmiana sprawności w stosunku do poziomu wyjściowego w ocenie pacjenta ^b	9	-7 [-14; -1] ^c	9	0 [-3; 3] ^c	-7 [-12; -3]	IS
Hahn 2013	15	czas wykonania testu „9 otworów i kołków” dominującą ręką	44	1,16% (3,04)	44	16,73% (3,12)	-15,57 [-16,86; -14,28]	<0,001
Hahn 2013	15	czas wykonania testu „9 otworów i kołków” niedominującą ręką	44	6,67% (4,44)	44	32,78% (4,55)	-26,11 [-27,99; -24,32]	<0,001

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Skala samooceny codziennych aktywności.

c) Mediana [95% CI].

7.2.2. Ocena siły mięśni

Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę siły mięśni raportowano w 4 badaniach, przy czym w każdym stosowano nieco inne kryteria oceny. We wszystkich badaniach odsetek pacjentów uzyskujących poprawę był istotnie statystycznie większy w grupie IVIg w porównaniu z PLC. W pracy Azulay 1994 różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę siły mięśni po 4 dniach nie była istotna statystycznie, natomiast w dłuższym okresie obserwacji (28 dni) wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (Tabela 41).

W badaniu Hahn 2013 raportowano odsetek pacjentów, u których obserwowano pogorszenie siły uścisku. Ryzyko pogorszenia siły uścisku o $\geq 30\%$ było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów stosujących terapię IVIg w porównaniu z grupą PLC – zarówno dla ręki bardziej, jak i mniej dotkniętej niedowładem (Tabela 42). Zgodnie z protokołem badania pacjenci, u których obserwowano istotne pogorszenie sprawności i siły mięśni o $\geq 50\%$, mogli przechodzić z zaślepionej do otwartej fazy, w której otrzymywali IVIg. Podczas stosowania PLC 69% pacjentów kwalifikowało się do zmiany terapii, z kolei podczas terapii IVIg jedynie 2,4% chorych ($p < 0,001$).

Zmianę siły mięśni raportowano w 4 badaniach, przy czym w poszczególnych pracach stosowano odmienne skale, definicje oraz sposób prezentacji wyników. W badaniu Federico 2000 obserwowano istotną statystycznie poprawę siły mięśni po 28 dniach u pacjentów z grupy IVIg w porównaniu z PLC, niezależnie od zastosowanej skali (Tabela 44). Efekt ten nie był widoczny w krótszym okresie obserwacji (po 5 dniach). W 2 pracach wyniki dotyczące zmiany siły mięśni zaprezentowano w postaci średniej procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowych. W obu badaniach obserwowano istotną statystycznie poprawę siły mięśni lub siły uścisku w grupie IVIg w porównaniu z PLC. W pracy Leger 2001 wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy IVIg a PLC w odniesieniu do średniej zmiany siły mięśni po 4 miesiącach od rozpoczęcia terapii.

Tabela 41.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę siły mięśni

Badanie	OB. [mies.]	Definicja punktu końcowego	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Azulay 1994	4 dni	poprawa siły mięśni >50%	2/5 (40) ^b	0/5 (0)	5,0 [0,30; 83,69]	RD = 0,40 [-0,05; 0,85]	bd
	28 dni		5/5 (100)	0/5 (0)	11,0 [0,77; 158,01]	NNT = 1 [1; 2]	<0,05
Leger 2001	4	poprawa o co najmniej 1 punkt w 2 podkategorjach skali MRC	7/9 (77,8)	2/9 (22,2)	3,50 [0,98; 12,48]	NNT = 2 [2; 6]	0,03
Federico 2000	5 dni	poprawa siły w ocenie pacjenta	4/16 (25)	0/16 (0)	9,00 [0,52; 154,56]	NNT = 4 [3; 40]	bd
	28 dni		11/16 (68,8)	0/16 (0)	23,00 [1,47; 359,95]	NNT = 2 [2; 3]	bd
van den Berg 1995	14 dni	zwiększenie siły mięśni o co najmniej 50%	6/6 (100)	1/6 (16,7)	4,33 [1,03; 18,17]	NNT = 2 [1; 3]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

Tabela 42.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem siły uścisku

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB. [mies.]	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Hahn 2013	Pogorszenie o ≥30% siły uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	15	2/42 (4,8)	18/42 (42,9)	0,11 [0,03; 0,45]	3 [2; 5]	<0,001
Hahn 2013	Pogorszenie o ≥30% siły uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem	15	0/42 (0)	13/42 (31)	0,04 [0,00; 0,60]	4 [3; 6]	<0,001

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

Tabela 43.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem sprawności i siły mięśni

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB. [mies.]	IVIg		PLC		IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]			
Hahn 2013	Pogorszenie sprawności i siły mięśni o ≥50%	15	1/42 (2,4)	29/42 (69,0)	0,03 [0,00; 0,24]	2 [2; 2]	<0,001		

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

Tabela 44.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do zmiany siły mięśni

Badanie	OB	Definicja punktu końcowego	IVIg		PLC		MD [95% CI]	p ^a
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Średnia zmiana siły mięśni								
Leger 2001	4 mies.	zmiana w skali MRC	9	3 [2; 13] ^b	9	3 [-1; 10] ^b	2 [-2; 9]	NS
Federico 2000	28 dni	zmiana w skali NDS	14	-6,7 (3,3) ^c	14	2,1 (3,0) ^c	-8,80 [-17,54; -0,06]	0,038
Federico 2000	28 dni	zmiana w sile uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	15	6,4 (1,9) ^c	15	-1,0 (0,8) ^c	7,40 [3,34; 11,44]	0,0021
Średnia procentowa zmiana siły mięśni								
Azulay 1994	28 dni	poprawa siły mięśni	5	103,2% (19,02)	5	-1,6% (29,68)	104,80 [73,90; 135,70]	bd
Hahn 2013	15 mies.	siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem	44	3,75% (9,09)	44	-31,38% (9,32)	35,13 [31,28; 38,98]	0,005
Hahn 2013	15 mies.	siła uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem	44	8,57% (6,40)	44	-23,96% (6,56)	32,53 [29,82; 35,24]	p<0,001

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Mediana [95% CI].

c) Średnia (SEM).

7.2.3. Zniesienie bloku przewodnictwa nerwowego

Zniesienie bloku przewodnictwa nerwowego raportowano w 3 pracach, natomiast w czwartej (Leger 2001) przedstawiono wyniki dotyczące redukcji bloku przewodzenia.

W pracy Azulay 1994 u żadnego z pacjentów nie odnotowano zniesienia bloku przewodnictwa nerwowego. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów uzyskujących ten punkt końcowy był większy w grupie IVIg w porównaniu z PLC, ale tylko w jednym różnica między grupami była istotna statystycznie (Tabela 45).

W badaniu Leger 2001 podczas terapii IVIg odsetek pacjentów, u których obserwowano redukcję bloku przewodzenia, był numerycznie większy niż podczas stosowania PLC (44% vs 22%), aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do zmiany nasilenia bloku przewodnictwa nerwowego

Badanie	OB	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Odsetek pacjentów uzyskujących zniesienie bloku przewodzenia						
Azulay 1994	56 dni	0/5 (0)	0/5 (0)	ND	ND	bd
Federico 2000	28 dni	5/10 (50)	0/10 (0)	11,0 [0,69; 175,86]	NNT = 2 [2; 6]	bd
van den Berg 1995	1,5 mies.	1/6 (16,7)	0/6 (0)	3,0 [0,15; 61,74]	RD = 0,17 [-0,19; 0,53]	bd
Odsetek pacjentów uzyskujących redukcję bloku przewodzenia						
Leger 2001	4 mies.	4/9 (44,4)	2/9 (22,2)	2,0 [0,48; 8,31]	RD = 0,22 [-0,20; 0,65]	NS
Leger 2001	7 mies.	10/18 (55,6)		ND	ND	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

7.2.4. Działania niepożądane

7.2.4.1. Działania niepożądane ogółem

W żadnym z badań nie raportowano działań niepożądanych ogółem. W trzech pracach podano informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem, a w jednej raportowano liczbę SAE.

Działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej podczas terapii IVIg w porównaniu z grupą PLC, aczkolwiek tylko w jednej pracy obserwowano istotną statystycznie różnicę.

W trakcie terapii IVIg u 1 pacjenta wystąpiła zatorowość płucna, raportowana jako ciężkie zdarzenie niepożądane (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych

Badanie	OB. [mies.]	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE związane z leczeniem						
Azulay 1994	56 dni	2/5 (40) ^b	0/5 (0) ^b	5,0 [0,30; 83,69]	RD = 0,40 [-0,05; 0,85]	bd
Federico 2000	28 dni	13/16 (81,3)	1/16 (6,3)	13,0 [1,92; 87,99]	NNH = 1 [1; 1]	bd
Hahn 2013	15	35/44 (79,5)	33/43 (76,7)	1,04 [0,83; 1,29]	RD = 0,03 [-0,15; 0,20]	bd
SAE						
Hahn 2013	15	1/44 (4,5) ^c	0/43 (0)	2,93 [0,12; 70,8]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego van Shaik 2005 [58].

c) W raporcie dostępnym na stronie clinicaltrials.gov widnieje informacja o dwóch SAE.

7.2.4.2. Szczegółowe działania niepożądane

Dane na temat rodzaju poszczególnych działań niepożądanych związanych z leczeniem dla porównania IVIg vs PLC raportowano w 4 badaniach. Wykazano, że podczas terapii IVIg ryzyko pogorszenia neurologicznego było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z PLC (RR = 0,39 [0,21; 0,71]). Stosowanie IVIg wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy, bólu gardła, choroby grypopodobnej, skurczu mięśni oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia pozostałych działań niepożądanych różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Zestawienie szczegółowych działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.5.2.1).

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów immunoglobuliny ludzkiej przeznaczonej do podawania dożylnego opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W wyniku przeszukania na stronach EMA oraz FDA odnaleziono informacje dotyczące czasowego zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatów Octagam 5% i Octagam 10% (Octapharma Limited) z września 2010 r. [71, 72] Miało to związek ze wzrostem liczby raportowanych ciężkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów przyjmujących lek, w tym udarów mózgu, zawałów serca czy zatorowości płucnej. Zwiększone ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było związane z nieprawidłowościami w procesie produkcji, prowadzącymi do zwiększonej zawartości w ostatecznym produkcie substancji sprzyjających tworzeniu zakrzepów (głównie czynnika krzepnięcia XIa). [73, 74] W związku z wprowadzeniem odpowiednich zmian w procesie produkcji 30 maja 2011 r. Komisja Europejska wycofała zakaz obrotu tymi preparatami. [74, 75] Analogiczne ostrzeżenie, dotyczące wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych i wycofania z obrotu dostępnych serii preparatów Octagam, odnaleziono także na stronie MHRA. [76]

Ponadto, na stronie FDA odnaleziono informację z czerwca 2013 r., dotyczącą podsumowania wprowadzenia wymaganych przez agencję zmian w ulotkach szeregu preparatów immunoglobulin ludzkich przeznaczonych do stosowania dożylnego, domięśniowego i podskórnego. W związku z ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, po podaniu preparatów IVIg, FDA wymaga od wytwórców umieszczania na ulotkach i opakowaniach leków informacji o ryzyku wystąpienia zakrzepicy oraz specjalnych środkach ostrożności. [77]

Dodatkowo, na stronie FDA odnaleziono informację o zmianach w ulotce preparatu Privigen (CSL Behring) w związku z raportowanymi przypadkami ciężkiej hemolizy i związanej z nią niewydolnością nerek i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, które wystąpiły po infuzji preparatu. Zdarzenia te mogą być związane m. in. z podaniem wysokiej dawki preparatu (≥ 2 g/kg), lub z grupą krwi inną niż 0. FDA zaleca dokładne monitorowanie pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka. [78] Informacje na ten temat odnaleziono również na stronie EMA. [79]

Na stronach FDA odnaleziono również informację dotyczącą wycofania dwóch serii preparatu Gammagard Liquid (Baxter BioScience, w UE preparat zarejestrowany jest jako Kiovig) w związku

z przypadkami reakcji alergicznych, występujących u pacjentów pediatrycznych po podaniu leku pochodzącego z wycofanych serii. [80]

Nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących preparatów IVIg na stronach URPL.

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 przeglądy systematyczne dedykowane ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIg w leczeniu pacjentów z GBS oraz MMN.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych zaprezentowano poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Populacja	Oceniane interwencje	Liczba włączonych badań	OB	Główne wnioski
Fergusson 2005 [81]	Ocena skuteczności stosowania IVIg w schorzeniach neurologicznych	MEDLINE, Cochrane Register of Controlled Trials (czerwiec 2003)	GBS, MMN ^a	IVIg, PLC, PE, immunoabsorpcja, IVIg + PE	7 RCT ^a (4 – GBS; 3 – MMN)	2–12 mies. ^a	IVIg wydają się skuteczniejsze niż placebo w leczeniu MMN. Brak dostatecznych danych, by wnioskować o wyższej skuteczności IVIg w porównaniu z PE w GBS.
Hughes 2007 [57]	Przedstawienie najlepszych dowodów naukowych dotyczących zastosowania immunoterapii w leczeniu GBS	Cochrane Library, Cochrane Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE (lipiec 2006)	GBS	IVIg, PE, standardowe leczenie, immunoabsorpcja, kortykosterydy	5 RCT ^b	bd	Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy IVIg i PE w odniesieniu do wpływu na ogólny stopień niesprawności, niesprawność lub zgon po roku od zakończenia leczenia, czas do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia czy występowanie nawrotów.
Hughes 2012 [70]	Ocena skuteczności stosowania IVIg w leczeniu GBS	Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE (sierpień 2011)	GBS	IVIg, PLC, brak leczenia, PE, immunoabsorpcja, lub połączenie terapii	7 RCT ^c	bd	W zaawansowanej postaci GBS leczenie IVIg, rozpoczęte w ciągu 14 dni od wystąpienia objawów, ma podobną skuteczność jak PE. Nie obserwuje się znaczących różnic w częstości występowaniu AE pomiędzy terapiami. IVIg wiąże się z mniejszym ryzykiem przedwczesnego zakończenia terapii.
van Schaik 2005^d [58]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IVIg w leczeniu MMN	Cochrane Neuromuscular Disease Group trial register, MEDLINE, EMBASE, ISI (marzec 2007)	MMN	IVIg vs PLC	4 RCT	bd	Stosowanie IVIg w leczeniu MMN wpływa na zwiększenie siły mięśni w porównaniu z PLC. Obserwuje się też trend w kierunku zmniejszenia stopnia niesprawności w porównaniu z PLC, aczkolwiek wynik nie jest znamieny statystycznie.

a) Do przeglądu włączono również badania dotyczące innych schorzeń neurologicznych (ogółem 37 badań); w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące GBS oraz MMN.

b) Do przeglądu włączono ogółem 26 badań – w analizie uwzględniono jedynie dane pochodzące z 5 badań dotyczących porównania IVIg vs PE w analizowanych wskazaniach.

c) Do przeglądu włączono ogółem 12 badań – w analizie uwzględniono jedynie dane pochodzące z 7 badań dotyczących porównania IVIg vs PE, z których 2 nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy (język publikacji).

d) Przegląd zaktualizowany w 2007 r.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. GBS

W analizie klinicznej, poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IVIg a PE w odniesieniu do zmniejszenia stopnia niesprawności, czasu niezbędnego do odzyskania sprawności manualnej, czasu do uzyskania zdolności samodzielnego chodzenia, czasu hospitalizacji, a także odsetka pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby. W pojedynczych badaniach dotyczących populacji ogólnej z GBS, podczas terapii IVIg, mniej pacjentów wymagało zastosowania mechanicznej wentylacji, a jej czas był krótszy niż w przypadku zastosowania PE. Z kolei w niewielkim badaniu klinicznym obejmującym pacjentów pediatrycznych, u których już w momencie włączenia do badania stosowano wentylację mechaniczną, czas trwania tego zabiegu od momentu randomizacji był znamienne statystycznie dłuższy w grupie IVIg niż w ramieniu PE.

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że IVIg jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie IVIg było niższe niż w przypadku PE. W grupie IVIg rzadziej obserwowano niedociśnienie, natomiast częściej wzrost aktywności ALT bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych raportowanych działań niepożądanych. Stosowanie IVIg wiązało się natomiast z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem utraty pacjentów z badania niż w przypadku PE.

Na podstawie wyników niniejszej analizy klinicznej można wnioskować o porównywalnej skuteczności IVIg względem PE, przy nieco korzystniejszym profilu bezpieczeństwa terapii i mniejszym ryzyku utraty z badania.

10.2. MMN

W analizie klinicznej, opartej o przegląd systematyczny, wykazano, że stosowanie IVIg w porównaniu z placebo przyczynia się do zmniejszenia stopnia niesprawności, jak również redukuje ryzyko pogorszenia sprawności. Terapia IVIg w porównaniu z PLC korzystnie wpływa na poprawę siły mięśni oraz redukuje ryzyko zmniejszenia siły uścisku. Ponadto wyniki jednego badania sugerują, że terapia IVIg w porównaniu z PLC może przyczynić się do zniesienia bloku przewodzenia.

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że IVIg jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów z MMN. Działania niepożądane związane z leczeniem występowały wprawdzie częściej w grupie IVIg niż w ramieniu placebo, jednakże ciężkie działania niepożądane raportowano tylko u jednego pacjenta w grupie IVIg. W grupie pacjentów stosujących IVIg częściej niż w grupie placebo

obserwowano: ból głowy, ból gardła, chorobę grypopodobną, skurcz mięśni oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Natomiast raportowane w ramach analizy bezpieczeństwa ryzyko pogorszenia neurologicznego częściej dotyczyło pacjentów z grupy placebo.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. W odnalezionych badaniach RCT w populacji pacjentów z GBS nie stosowano zaślepienia, co z uwagi na różnice w charakterze interwencji (IVIg oraz PE) jest uzasadnione.
2. Niewielka liczebność prób w badaniach w populacji MMN. Łącznie wzięło w nich udział 90 pacjentów (liczebność badań wahała się w przedziale od 5 do 44 osób), co mogło wpłynąć na brak możliwości wykazania znamiennych statystycznie różnic. Niemniej w większości badań wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami.
3. Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań w populacji MMN, przede wszystkim w odniesieniu do populacji (w dwóch badaniach pacjenci przed włączeniem do badania stosowali terapię IVIg) oraz konstrukcji poszczególnych badań, uniemożliwiająca przeprowadzenie kumulacji wyników.
4. Stosowanie różnych skal i definicji punktów końcowych dotyczących skuteczności, co utrudnia wnioskowanie.
5. Niepełne raportowanie danych w części badań (brak SD, CI itp.) oraz brak analizy statystycznej.

12. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności i bezpieczeństwa immunoglobuliny ludzkiej podawanej dożylnie (IVIg) w leczeniu GBS oraz IVIg w terapii MMN. Komparatorami dla IVIg w przypadku GBS była plazmafereza (PE), natomiast w przypadku MMN placebo (PLC). Ponadto, zgodnie ze zdefiniowanym problemem decyzyjnym w obu populacjach pacjentów, komparatorem dla IVIg stosowanych w ramach programu lekowego są IVIg stosowane obecnie w ramach leczenia szpitalnego.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [41], analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, w ramach której go zidentyfikowano 10 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. Spośród nich 5 prac dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w porównaniu z PE w leczeniu pacjentów z GBS (Bril 1996, Diener 2001, El-Bayoumi 2011, PSGBS 1997 i van der Meche 1992) oraz 5 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo IVIg względem PLC w leczeniu chorych z MMN (Azulay 1994, Federico 2000, Hahn 2013, Leger 2001 i van den Berg 1995). [18, 19, 59–61, 64–66, 69, 82] Nie odnaleziono badań ukierunkowanych na porównanie różnych form podania IVIg (np. tryb szpitalny vs tryb ambulatoryjny).

W badaniach dotyczących GBS uczestniczyli pacjenci o umiarkowanym lub znacznym nasileniu objawów choroby. W większości prac kryteria włączenia zakładały udział dorosłych chorych o stopniu niesprawności od 2 lub 3 zgodnie ze skalą GBS wg Hughesa. Wyjątek stanowiło badanie El-Bayoumi 2011, w którym oceniano pacjentów pediatrycznych wymagających wentylacji mechanicznej, co odpowiada 5 pkt wg skali GBS. Z uwagi na różnice w charakterystyce wyjściowej kumulację ilościową przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszej kolejności metaanalizie poddano wszystkie badania, następnie przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której wykluczono pracę El-Bayoumi 2011.

Na podstawie wyników analizy klinicznej można stwierdzić, że terapia z zastosowaniem IVIg charakteryzuje się porównywalną skutecznością co PE. W większości badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj.: odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o co najmniej 1 stopień po 4 tyg. od randomizacji, czasu niezbędnego do odzyskania sprawności manualnej oraz czasu do odzyskania zdolności samodzielnego chodzenia. W obu grupach porównywalny był również czas trwania hospitalizacji oraz ryzyko nawrotu choroby. W jednej pracy (van der Meche 1992) raportowano natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść IVIg w odniesieniu do poprawy średniego wyniku stopnia sprawności, odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o co najmniej 1 stopień w okresie 4 tyg. od randomizacji oraz czasu do osiągnięcia poprawy niesprawności o 1 stopień.

Jednocześnie analiza bezpieczeństwa wykazała, że IVIg jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. We wszystkich badaniach raportujących występowanie działań niepożądanych ryzyko ich wystąpienia było numerycznie niższe w grupie przyjmującej IVIg w porównaniu z grupą PE, a w jednym badaniu różnica pomiędzy grupami przekroczyła próg istotności statystycznej. Ponadto, w przypadku stosowania IVIg, mniejsze jest ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia w porównaniu z PE (RR = 0,41 CI_{95%} [0,21; 0,81]), co tłumaczy wygodniejszą formę terapii większym komfortem dla pacjenta oraz mniejszą częstością zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PE. Istotny jest również fakt, że zabiegi PE wymagają zapewnienia dostępu do dwóch żył obwodowych, w tym jednej z dużym przepływem krwi, co związane jest często z koniecznością założenia cewnika do żyły centralnej. Ponadto, metoda ta wymaga specjalnego sprzętu i wykwalifikowanego personelu. W przeciwieństwie do PE terapia IVIg nie wymaga użycia specjalistycznego sprzętu, dlatego jest łatwiej dostępna, a do przetoczenia wystarcza dostęp do jednej żyły obwodowej (zwykle łokciowej). Z uwagi na prostotę techniki oraz ogólną dostępność przetoczenie IVIg staje się metodą, na którą pacjenci chętniej się decydują. [55]

Wyniki niniejszej analizy wykazały, że IVIg jest terapią nie gorszą od PE. Z uwagi, iż PE stanowi terapię o udowodnionej lepszej skuteczności względem PLC [83], należy stwierdzić że terapia z zastosowaniem IVIg przynosi równie znaczące korzyści kliniczne co PE.

Wyniki dostępnych przeglądów systematycznych (Hughes 2012, Hughes 2007, Fergusson 2005), ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IVIg względem PE w leczeniu GBS, są zbliżone do uzyskanych w niniejszej analizie. [57, 70, 81] Autorzy wszystkich prac wnioskuje o porównywalnej skuteczności obu terapii. Jedynie w pracy Fergusson 2005 wykazano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę sprawności o co najmniej 1 stopień w skali GBS na korzyść IVIg (OR = 1,91 CI_{95%} [1,11; 3,28]), jednakże ogólne wnioski przedstawione przez autorów przeglądu są spójne z pozostałymi pracami. [81]

W niniejszej analizie klinicznej odnaleziono 5 badań oceniających IVIg względem PLC w leczeniu MMN, wykazujących znaczny stopień heterogeniczności w zakresie populacji oraz metodyki. W dwóch pracach (Hahn 2013 i van den Berg 1995) randomizację poprzedzała faza wstępna, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali IVIg w sposób niezaślepiony. Dodatkowo, w pracy van den Berg 1995, kryterium włączenia do kolejnej fazy było uzyskanie dobrej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie IVIg. Ostatecznie jednak wszyscy pacjenci uczestniczący w pierwszej fazie badania uzyskali odpowiedź na leczenie i zostali uwzględnieni w etapie porównawczym. Z tego też względu uznano, że ryzyko wystąpienia błędu selekcji jest niewielkie, dlatego praca ta została uwzględniona w niniejszej analizie i traktowana równorzędnie z pozostałymi. Do badania Leger 2001 włączano zarówno chorych nieleczonych wcześniej IVIg, jak i pacjentów, którym w przeszłości przetaczano IVIg. W pozostałych dwóch pracach wzięli udział chorzy nieleczeni wcześniej immunoterapią. Z uwagi na powyższe różnice w zakresie populacji oraz konstrukcji badań w niniejszej analizie nie zdecydowano się na kumulację wyników.

Na podstawie dostępnych badań wykazano, że terapia z zastosowaniem IVIg przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności, przy czym istotne statystycznie różnice względem PLC uzyskano w dwóch badaniach. Ponadto, w badaniu Hahn 2013 ryzyko pogorszenia stopnia sprawności było istotnie statystycznie niższe w grupie IVIg w porównaniu z grupą PLC. Średnia sprawność uległa istotnej poprawie w grupie IVIg w porównaniu z PLC w obu badaniach, w których była raportowana. Terapia IVIg w porównaniu z PLC korzystnie wpływała na poprawę siły mięśni oraz redukowała ryzyko zmniejszenia siły uścisku. W pracy Azulay 1994 nie zaobserwowano zniesienia bloku przewodnictwa nerwowego u żadnego z pacjentów, w pozostałych badaniach odsetek pacjentów uzyskujących ten punkt końcowy był większy w grupie IVIg w porównaniu z PLC, aczkolwiek tylko w jednym różnica między grupami była istotna statystycznie.

Działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupie IVIg niż PLC, jednakże tylko u jednego chorego raportowano wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego. Do zdarzeń niepożądanych raportowanych częściej w grupie IVIg niż PLC należały: ból głowy, ból gardła, choroba grypopodobna, skurcz mięśni oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Wyniki i wnioski uzyskane w ramach niniejszej analizy są generalnie zgodne z opublikowanymi wcześniej doniesieniami naukowymi. W przeglądzie systematycznym van Schaik 2005 (aktualizacja w 2007 r.) ukierunkowanym na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IVIg w terapii MMN uwzględniono 4 randomizowane badania kliniczne obejmujące łącznie 34 pacjentów, na podstawie których wykazano, że przetoczenie IVIg u chorych z MMN przyczynia się do uzyskania poprawy siły mięśni u 78% pacjentów w porównaniu z 4% chorych przyjmujących PLC (RR = 11,0 CI_{95%} [2,86; 42,25]). W odniesieniu do klinicznie istotnego punktu końcowego, jakim jest stopień sprawności, obserwowano poprawę u 39% chorych leczonych IVIg oraz u 11% otrzymujących PLC, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (RR = 3,00 CI_{95%} [0,89; 10,12]). Jednakże van Schaik i wsp. podkreślają, że osłabienie siły mięśni jest głównym objawem MMN, a zatem istotna poprawa odnośnie do tego parametru będzie skutkowała również poprawą ogólnej sprawności chorych. Natomiast brak istotnej statystycznie przewagi IVIg nad PLC w zakresie poprawy sprawności tłumaczyć można zbyt małą liczebnością próby w badaniach, a co za tym idzie prawdopodobnie niewystarczającą mocą statystyczną do wykazania różnic. Inną, wskazywaną przez autorów przeglądu, przyczyną braku różnic odnośnie do poprawy sprawności, jest zastosowanie w poszczególnych badaniach różnych skal oceniających sprawność pacjentów oraz ich niska wiarygodność i brak dostosowania do specyfiki MMN. [58]

Ograniczeniem niniejszej analizy jest brak zaślepienia w badaniach dla populacji pacjentów z GBS, jednakże z uwagi na różnice w charakterze interwencji, jakimi są IVIg i PE, takie postępowanie przy projektowaniu badań jest jak najbardziej uzasadnione. Ponadto, dużym ograniczeniem analizy jest mała liczebność populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach dla MMN, wahająca się w przedziale od 5 do 44 chorych, jak również ich heterogeniczność uniemożliwiająca przeprowadzenie kumulacji wyników. Powyższe ograniczenie należy tłumaczyć niskim rozpowszechnieniem choroby w populacji, sięgającym 0,53–0,59/100 000 osób, a co za tym idzie trudnością w zgromadzeniu

odpowiednio dużej liczbie próby. Niemniej, w porównaniu z dostępnym przeglądem systematycznym opublikowanym przez *Cochrane Collaboration* (van Schaik 2005) w terapii MMN, niniejsza analiza uwzględnia jedno dodatkowe badanie (Hahn 2013). Badanie to było najliczniejsze (uwzględniało 44 chorych), a jego wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi w pozostałych pracach uwzględnionych we wspomnianym przeglądzie.

Siła dowodów naukowych w skali GRADE została oceniona na wysoką, w przypadku badań w populacji pacjentów z GBS, oraz średnią dla badań w populacji MMN. Zgodnie z tą klasyfikacją wyniki badań RCT otrzymują wyjściowo wysoką ocenę w skali GRADE. Ocena ta nie została obniżona w przypadku badań w populacji GBS, gdyż wyniki uzyskane w większości prac były spójne, a dla niektórych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanaliz. Z kolei w przypadku badań dla MMN siła dowodów została obniżona z uwagi na małą populację pacjentów w uwzględnionych pracach oraz brak możliwości kumulacji wyników. Jednakże biorąc pod uwagę spójne wyniki większości (choć nie wszystkich) prac, wydaje się, że siłę dowodów dla MMN można określić jako średnią.

Podsumowując, terapia z zastosowaniem IVIg w leczeniu chorych z GBS jest równie skuteczna co zabieg PE, przy prawdopodobnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, przetoczenie IVIg jest terapią mniej inwazyjną i bardziej komfortową dla pacjenta, przyczyniającą się do zmniejszenia ryzyka przedwczesnego zaprzestania leczenia w porównaniu z PE. Z kolei w populacji pacjentów z MMN IVIg jest jedyną terapią przynoszącą istotne korzyści kliniczne, pozwalającą spowolnić rozwój choroby, oraz poprawiającą sprawność pacjentów i siłę mięśni, jednocześnie jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. Lipowska M. Zespół Guillaina-Barrégo. *Przewodnik Lekarza*. 2006; 9:59–65.
3. Drac H. Ostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna i aksonalna - zespół Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):61–67.
4. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(24):2294–2304.
5. Siemiński M. Immunoglobuliny w terapii zespołu Guillaina-Barrégo. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2012; 8(3):120–128.
6. Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacological Reports*. 2010; 62:220–232.
7. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet neurology*. 2008; 7(10):939–950.
8. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005; 366(9497):1653–1666.
9. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, i in. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009; 32(2):150–163.
10. Shui IM, Rett MD, Weintraub E, i in. Guillain-Barré syndrome incidence in a large United States cohort (2000-2009). *Neuroepidemiology*. 2012; 39(2):109–115.
11. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, i in. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011; 36(2):123–133.
12. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912>.
13. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>.
14. Dębski M. Zespół Guillain-Barre — aktualne wytyczne dotyczące diagnostyki i standardy leczenia. <http://www.neuroedu.pl/index.php/lekarze/neuroimmunologia>.
15. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, i in. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011; 29(3):599–612.
16. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, i in. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012; 78(13):1009–1015.
17. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, i in. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*. 1978; 2(8093):750–753.
18. Van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(17):1123–1129.
19. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. 1997; 349(9047):225–230.
20. Lipowska M. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa *Postępy Neurologii Praktycznej*. Tom 1. 2013.
21. Van Schaik IN, Leger J-M, Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *European Handbook of Neurological Management*. Tom 1. 2011.
22. Drac H. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2009; 5(2):74–79.
23. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle & nerve*. 2005; 31(6):663–680.
24. Cats EA, van der Pol W-L, Piepers S, i in. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010; 75(9):818–825.
25. Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014; 21(1):28–33.
26. Moroni I, Bugiani M, Ciano C, i in. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks. *Neurology*. 2006; 66(6):922–924.

27. Ramdas S, Prasad M, Spillane K, i in. Acute motor neuropathy with pure distal involvement--a case report of multifocal motor neuropathy. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013; 17(4):415–418.
28. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2012 r. Stan w dniu 31 XII 2012 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2012-r-stan-w-dniu-31-xii-2012-r,-6,11.html>.
29. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2010; 15(4):295–301.
30. Stępień A, Korsak J, Kozubski W, i in. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2011; 45(6):525–535.
31. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, i in. Wytyczne ASFA 2013. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of clinical apheresis*. 2013; 28(3):145–284.
32. Hughes R a. C, Wijidicks EFM, Barohn R, i in. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain–Barré syndrome Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of. *Neurology*. 2003; 61(6):736–740.
33. Cortese I, Chaudhry V, So YT, i in. Wytyczne AAN 2011. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 76(3):294–300.
34. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, i in. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle & nerve*. 2009; 40(5):890–900.
35. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, i in. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2008; 15(9):893–908.
36. Association of British Neurologists. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. <http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/IVIg-guidelines-final-July05.pdf>.
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf.
38. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf.
39. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855> (6.3.2014).
40. Rekomendacja nr 164/2013 z dnia 18 listopada 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (IVIg) jako świadczenia gwarantowanego.
41. AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych. 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
42. ChPL KIOVIG. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf.
43. ChPL GAMMAGARD S/D. http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/BioScience/Gammagard_S_D.pdf.
44. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2004; 291(19):2367–2375.
45. ChPL Flebogamma. http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/Flebogamma_dr_1286088274786.pdf.
46. ChPL Flebogamma DIF. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf.
47. ChPL Gamunex 10%. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-12-19_2011-10-20_gamunex_smpc_clean.pdf.
48. ChPL Ig VENA. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-04-29_igvena_chpl.pdf.
49. ChPL Intratect. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-05-20_spc-pl-intratect_10%25-clean.pdf.

50. ChPL Octagam. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-08-30_20130802_spc_840_pl_05.04_pl.pdf.
51. ChPL Octagam 10%. http://urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2013-06-24_20130430_spc_853_pl_08.07_pl_clean.pdf.
52. ChPL Privigen. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf.
53. ChPL Sandoglobulin P. http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf.
54. Smycz M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, i in. Zastosowanie plazmaferazy w terapii oraz w preparatyce krwi. *Ann Acad Med Siles*. 2012; 66(1):67–72.
55. Magrian G. Plazmaferaza - rola pielęgniarki w opiece nad pacjentem. *Forum Nefrologiczne*. 2011; 4(2):171–178.
56. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1994; 23(6):817–827.
57. Hughes RAC, Swan AV, Raphaël J-C, i in. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain: a journal of neurology*. 2007; 130(Pt 9):2245–2257.
58. Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, i in. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; (2):1–31.
59. Bril V, Ilse WK, Pearce R, i in. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 1996; 46(1):100–103.
60. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, i in. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *European neurology*. 2001; 46(2):107–109.
61. El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, i in. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(4):R164.
62. Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1991; 54(11):957–960.
63. Van der Meché FG. Intravenous immune globulin in the Guillain-Barré syndrome. *Clinical and experimental immunology*. 1994; 97 Suppl 1:43–47.
64. Azulay JP, Blin O, Pouget J, i in. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994; 44(3 Pt 1):429–432.
65. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, i in. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000; 55(9):1256–1262.
66. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2013; 18:321–330.
67. Study of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin (10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (NCT00666263). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666263> (27.3.2014).
68. Léger JM, Chassande B, Musset L, i in. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain: a journal of neurology*. 2001; 124(Pt 1):145–153.
69. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, i in. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1995; 59(3):248–252.
70. Hughes RAC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 7:CD002063.
71. FDA: Wycofanie z rynku produktu Octagam 5%. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm> (20.3.2014).
72. EMA: Rekomendacja w sprawie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Octagam w krajach Unii Europejskiej. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001123.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1 (20.3.2014).
73. FDA: Konferencja poświęcona ryzyku tworzenia zakrzepów przy podawaniu pochodnych immunoglobulin - sesja I. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/newsevents/workshopsmeetingsconferences/ucm259257.pdf> (20.3.2014).
74. EMA: Rekomendacja w sprawie zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Octagam w krajach Unii Europejskiej.

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Octagam/human_referral_000265.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (20.3.2014).
75. MHRA: Zniesienie zawieszenia licencji dla produktów Octagam 5% i Octagam 10%. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON123125> (20.3.2014).
 76. MHRA: Alert dotyczący wycofania z rynku produktów Octagam 5% i Octagam 10%. <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON094142> (20.3.2014).
 77. FDA: Zmiany w etykietach preparatów dożylnych, podskórnych i domięśniowych immunoglobulin ludzkich. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm360566.htm> (20.3.2014).
 78. FDA: Zmiany w etykiecie preparatu Privigen. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm311070.htm> (20.3.2014).
 79. EMA: Kroki proceduralne podjęte w sprawie preparatu Privigen od momentu pierwszego dopuszczenia do obrotu. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000831/WC500043299.pdf.
 80. FDA: Wycofanie dwóch serii produktu Gammagard Liquid. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm214497.htm> (20.3.2014).
 81. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, i in. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion*. 2005; 45(10):1640–1657.
 82. Leger J-M, Vargas S, Lievens I. Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1110:248–255.
 83. Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC, i in. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 7:1–47.
 84. Merckies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, i in. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002; 72(5):596–601.
 85. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain: a journal of neurology*. 1998; 121 (Pt 3):421–428.
 86. Norris FH Jr, Calanchini PR, Fallat RJ, i in. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1974; 24(8):721–728.
 87. Rehab Measures - Nine-Hole Peg Test. <http://www.rehabmeasures.org/lists/rehabmeasures/dispform.aspx?id=925> (15.4.2014).
 88. Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve*. 1991; 14(11):1103–1109.
 89. Charra B, Hachimi A, Benslama A, i in. Intravenous immunoglobulins versus plasma exchange in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Critical care*. 2009; 13(Suppl 1):S46.
 90. Cochrane T, Lee D, Gauthier M, i in. Current patients versus future patients: ethical design of a placebo-controlled RCT. *European Journal of Neurology*. 2009; 16 (Suppl. 3):55–334.
 91. Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome: the evolution of therapy. *Journal of Neurology*. 1994; 241:404–405.
 92. Dalakas MC. Clinical trials in CIDP and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*. 2012; 17 Suppl 2:34–39.
 93. Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, i in. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology*. 2006; 67(4):592–596.
 94. DiMario FJ Jr. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005; 116(1):226–228.
 95. Eftimov F, Van Schaik IN. Immunotherapy of multifocal motor neuropathy. *Expert opinion on biological therapy*. 2011; 11(3):329–342.
 96. Goodman SN, Sladky JT. A Bayesian approach to randomized controlled trials in children utilizing information from adults: the case of Guillain-Barré syndrome. *Clinical trials (London, England)*. 2005; 2(4):305–310; discussion 364–378.
 97. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007; 41(5):812–823.
 98. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, i in. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1995; 27(3):241–243.
 99. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, i in. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Annals of neurology*. 1998; 44(5):780–788.
 100. Hadden RD, Karch H, Hartung HP, i in. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2001; 56(6):758–765.

101. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, i in. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin (IVIG) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN). *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2012; 17:243–244.
102. Harbo T, Andersen H, Hess A, i in. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009; 16(5):631–638.
103. Harel M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and Guillain-Barré syndrome. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2005; 29(3):281–287.
104. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, i in. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *Therapeutic apheresis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis*. 1997; 1(1):55–57.
105. Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, i in. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. *Therapeutic apheresis: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis*. 2000; 4(3):198–200.
106. Hosokawa T, Hamaguchi K, Tomioka R, i in. Comparative Study of Efficacy of Plasma Exchange Versus Intravenous Gammaglobulin Treatment on Acute Postinfectious Polyradiculoneuropathy: A Preliminary Report. *Therapeutic Apheresis*. 1998; 2(4):288–291.
107. Hughes RAC. Plasma Exchange Versus Intravenous Immunoglobulin for Guillain-Barré Syndrome. *Therapeutic Apheresis*. 1997; 1(2):129–130.
108. Hughes RA, Hadden RD, Rees JH, i in. The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. *Brain: a journal of neurology*. 1998; 121:767–769.
109. Hughes RAC. Give or take? Intravenous immunoglobulin or plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Critical care (London, England)*. 2011; 15(4):174.
110. Jacobs BC, Koga M, van Rijs W, i in. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *Journal of neuroimmunology*. 2008; 194(1-2):181–190.
111. Kleyweg RP, Meche PGA, Schmitz PIM. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasmaexchange in the Guillain-Barre syndrome. *Transfusion Medicine*. 1993; 3:9.
112. Kleyweg RP, van der Meché FGA, Schmitz PIM. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immunoglobulin and Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *Transfusion Science*. 1994; 15(4):389–392.
113. Kloss TM, Haupt WF, Philipp T, i in. [Therapy of acute Guillain-Barré syndrome. A national multicenter study]. *Der Nervenarzt*. 1994; 65(12):881–883.
114. Van Koningsveld R, van der Meché FG, Schmitz PIM, i in. Combined therapy of intravenous immunoglobulin and methylprednisolone in patients with Guillain-Barre syndrome. The results of a multicentre double-blind placebo controlled randomised clinical trial. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2001; 6:186–187.
115. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, i in. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*. 2005; 116(1):8–14.
116. Koski CL, Schiff R, Oh M, i in. A randomized placebo controlled phase III trial of intravenous gammaglobulin (IVIG) for the treatment of multifocal motor neuropathy (MMN): baseline patient. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2011; 16:S69.
117. Koski CL, Beydoun SR, Schiff R, i in. Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravenous Gammaglobulin (IGIV, 10%) in a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN). *Neurology*. 2012; 78(1):
118. Koski CL, Beydoun SR, Lawson V, i in. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of 10% Liquid Intravenous Immunoglobulin (IVIG) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN). *PM R*. 2013; 5(9):S152.
119. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, i in. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Annals of neurology*. 2009; 66(5):597–603.
120. Netto AB, Kulkarni GB, Taly AB, i in. A comparison of immunomodulation therapies in mechanically ventilated patients with Guillain Barré syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012; 19(12):1664–1667.
121. Nodera H, Bostock H, Izumi Y, i in. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy Magnetic fatigue test. *Neurology*. 2006; 67(2):280–287.
122. Nomura K, Hamaguchi K, Hosokawa T. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics*. 2001; 18(1):69–81.
123. Oomes PG, van der Meché FG, Kleyweg RP. Liver function disturbances in Guillain-Barré syndrome: a prospective longitudinal study in 100 patients. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*. 1996; 46(1):96–100.

124. Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, i in. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007; (1):CD004761.
125. Comparison of plasma exchange, intravenous immunoglobulin and plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology*. 1995; 38(6):972.
126. Radhakrishnan VV, Sumi MG, Reuben S, i in. Circulating tumour necrosis factor alpha & soluble TNF receptors in patients with Guillain-Barre syndrome. *The Indian journal of medical research*. 2003; 117:216–220.
127. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, i in. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001; 71(2):235–238.
128. Ravasio A, Pasquinelli M, Dossi BC, i in. High dose intravenous immune globulins and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995; 16(6):487–492.
129. Sheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, i in. Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology*. 1998; 51(2):371–378.
130. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, i in. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009; (1):CD003217.
131. Van den Berg LH, Franssen H, Oey PL, i in. The effect of intravenous immunoglobulin treatment in patients with multifocal motor neuropathy or lower motor neurone disease. *Journal of Neurology*. 1995; 242:149.
132. Van den Berg LH, Franssen H, Van Doorn PA, i in. Intravenous immunoglobulin treatment in lower motor neuron disease associated with highly raised anti-GM1 antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997; 63(5):674–677.
133. Van der Meché FGA. The place of high dose immunoglobulins in the treatment of Guillain-Barre patients based upon the dutch trial. *Wien Klin Wochenschr*. 1991; 190:17–18.
134. Van der Meché FG, Van Doorn PA, Schmitz PI. Intravenous immunoglobulin versus plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 1993; 43(12):2730–2731.
135. Van Doorn P, Walgaard C, Jacobs BC, i in. International second IVIg dose in Guillain-Barre syndrome patients with a poor prognosis (I SID-GBS Trial). *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2010; 15:283.
136. Van Doorn PA, van Koningsveld R, Schmitz PIM, i in. Randomized trial on the additional effect of methylprednisolone on standard treatment with intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Neuromuscular Disorders*. 2002; 12:781–782.
137. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Meché FGA, i in. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*. 2004; 363(9404):192–196.
138. Visser L, van der Meche F, Meulstee J, i in. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1998; 64(2):242–244.
139. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, i in. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology*. 1999; 53(3):598–604.
140. Walgaard C, Jacobs BC, Cornblath DR, i in. Second IVIg dose for Guillain-Barre syndrome with poor prognosis: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of the Peripheral Nervous System: JPNS*. 2011; 16:S146–147.
141. Wang R, Feng A, Sun W. Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barre syndrome. *J Appl Clin Pediatr*. 2001; 16(4):223–224.
142. Yuki N, Yamazaki M, Kondo H, i in. Treatment of multifocal motor neuropathy with a high dosage of intravenous immunoglobulin. *Muscle and Nerve*. 1993; 16(2):220–221.

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
Tabela 2.	Przeciwciała wykrywane u pacjentów w poszczególnych podtypach GBS.....	18
Tabela 3.	Dane dotyczące pacjentów z GBS na podstawie statystyk JGP [13]	20
Tabela 4.	Liczba pacjentów z GBS w latach 2009–2012 – na podstawie danych NFZ	20
Tabela 5.	Objawy charakterystyczne dla poszczególnych postaci GBS.....	21
Tabela 6.	Kryteria rozpoznania GBS wg <i>Brighton Collaboration</i> z 2011 r. [15]	23
Tabela 7.	Kryteria rozpoznania podtypu ZMF wg <i>Brighton Collaboration</i> z 2011 r. [15].....	24
Tabela 8.	Skala oceny niesprawności GBS wg Hughesa wraz z modyfikacjami [17–19].....	26
Tabela 9.	Częstość występowania MMN.....	28
Tabela 10.	Kryteria rozpoznania bloku przewodzenia ruchowego wg EFNS/PNS z 2010 r.	29
Tabela 11.	Kategorie diagnostyczne wg EFNS/PNS z 2010 r.	30
Tabela 12.	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu GBS	32
Tabela 13.	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu MMN.....	36
Tabela 14.	Produkty lecznicze IVIg dopuszczone do obrotu w Polsce [38].....	38
Tabela 15.	Koszt podania immunoglobulin w ramach lecznictwa szpitalnego.....	38
Tabela 16.	Koszt plazmaferezy leczniczej wykonywanej w ramach lecznictwa szpitalnego	39
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA w sprawie finansowania immunoglobulin stosowanych w leczeniu chorób neurologicznych	39
Tabela 18.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	43
Tabela 19.	Wskazania do stosowania preparatów KIOVIG i Gammagard S/D	46
Tabela 20.	Najczęstsze działania niepożądane dla preparatu KIOVIG i Gammagard S/D.....	47
Tabela 21.	Charakterystyka preparatów IVIG dostępnych i finansowanych w ramach leczenia szpitalnego w Polsce.....	50
Tabela 22.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	56
Tabela 23.	Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej	60
Tabela 24.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji GBS	65
Tabela 25.	Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji GBS	65
Tabela 26.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej w populacji MMN	67
Tabela 27.	Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji MMN	68
Tabela 28.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmiany stopnia niesprawności 4 tyg. po randomizacji.....	69
Tabela 29.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do zmniejszenia niesprawności o ≥ 1 stopień	70
Tabela 30.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poprawy o 1 stopień [dni]	70
Tabela 31.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do osiągnięcia poziomu niesprawności 1 lub 2 pkt [dni]	71
Tabela 32.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu do zaprzestania mechanicznej wentylacji [dni].....	72
Tabela 33.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do czasu hospitalizacji [dni].....	72
Tabela 34.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do nawrotów lub fluktuacji choroby	73
Tabela 35.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.....	73
Tabela 36.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka utraty z badania	75
Tabela 37.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka zgonu	75
Tabela 38.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących istotną poprawę sprawności	76

Tabela 39.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących pogorszenie sprawności.....	77
Tabela 40.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do średniej zmiany sprawności	77
Tabela 41.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących poprawę siły mięśni.....	78
Tabela 42.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem siły uścisku.....	78
Tabela 43.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z pogorszeniem sprawności i siły mięśni.....	79
Tabela 44.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do zmiany siły mięśni.....	79
Tabela 45.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do zmiany nasilenia bloku przewodnictwa nerwowego.....	80
Tabela 46.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.....	80
Tabela 47.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych.....	85
Tabela 48.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PubMed.....	103
Tabela 49.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane.....	104
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase	106
Tabela 51.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania: marzec 2014 r.).....	109
Tabela 52.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	121
Tabela 53.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	122
Tabela 54.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	122
Tabela 55.	Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych.....	122
Tabela 56.	Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych.....	125
Tabela 57.	Odnalezione badania kliniczne w toku (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).....	127
Tabela 58.	Skrócona charakterystyka skal stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	127
Tabela 59.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	129

15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 stopień dla porównania IVIg vs PE	124
Wykres 2. Ryzyko utraty z badania ogółem dla porównania IVIg vs PE.....	124
Wykres 3. Ryzyko zgonu dla porównania IVIg vs PE	125

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Typowy przebieg GBS [5].....	21
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	62

17. ANEKS

17.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Tabela 48.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Guillain Barre Syndrome	7199
#2	Acute Inflammatory Polyneuropathy	7392
#4	acute polyradiculoneuritis	2370
#5	acute polyneuritis	2226
#6	Polyneuropathies	21817
#7	Polyradiculoneuropathy	11672
#8	"Guillain-Barre Syndrome"[Mesh]	3232
#9	GBS	4928
#10	"Miller Fisher Syndrome"[Mesh]	444
#11	„Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy” OR AIDP	7259
#12	“Acute motor axonal neuropathy” OR AMAN	7206
#13	“Acute motor and sensory axonal neuropathy” OR AMSAN	70
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	35224
#15	motor neuron disease	21881
#16	demyelinating neuropathy	3116
#17	motor neuropathy	21992
#18	multifocal motor neuropathy	898
#19	multifocal demyelinating motor neuropathy	411
#20	"ganglioside GM1"	1119
#21	nerve block	26049
#22	conduction block	50676
#23	inflammatory neuropathy	3185
#24	MMN	1870
#25	Asymmetric neuropathy	255
#26	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	119818
#27	#14 OR #26	147993
#28	intravenous immunoglobulin	18060
#29	"Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]	9515
#30	Immune globulin	736115

Lp.	Zapytanie	Wynik
#31	Intravenous immune globulin	12334
#32	intra venous immunoglobulin	92
#33	Intravenous antibodies	23732
#34	IVIg OR IGIV	12863
#35	KIOVIG	10
#36	„Gammagard S/D”	1
#37	Gammagard	11687
#38	Flebogamma	27
#39	Gamimune OR Gamimune N	11682
#40	Gamimmune OR Gamimmune N	11680
#41	Iveegam	11677
#42	Gammonativ	11678
#43	Gamunex	11681
#44	Globulin N OR GlobulinN	11724
#45	Intraglobin OR Intraglobin F	11686
#46	Human Intravenous Immunoglobulins	11677
#47	Privigen	11682
#48	Venimmune	11677
#49	Sandoglobulin	11712
#50	Venoglobulin OR Venoglobulin I OR VenoglobulinI	11679
#51	Alphaglobin	11680
#52	Endobulin	11679
#53	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	741011
#54	#27 AND #53	7845
#55	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1024680
#56	#54 AND #55	446
Data ostatniego przeszukania: 5 marca 2014r.		

Tabela 49.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Guillain Barre Syndrome	228
#2	Acute Inflammatory Polyneuropathy	54
#3	Acute Inflammatory Polyneuropathies	20
#4	acute polyradiculoneuritis	19

Lp.	Zapytanie	Wynik
#5	acute polyneuritis	21
#6	Polyneuropathies	106
#7	Polyradiculoneuropathy	145
#8	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	39
#9	GBS	204
#10	Miller Fisher Syndrome	49
#11	"Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy" OR AIDP	4
#12	"Acute motor axonal neuropathy" OR AMAN	183
#13	"Acute motor and sensory axonal neuropathy" OR AMSAN	3
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	782
#15	motor neuron disease	395
#16	demyelinating neuropathy	119
#17	motor neuropathy	427
#18	multifocal motor neuropathy	43
#19	multifocal demyelinating motor neuropathy	23
#20	"ganglioside GM1"	24
#21	nerve block	4843
#22	conduction block	732
#23	inflammatory neuropathy	317
#24	MMN	144
#25	Asymmetric neuropathy	25
#26	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	6265
#27	#14 OR #26	6904
#28	intravenous immunoglobulin	1447
#29	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees	616
#30	Immune globulin	588
#31	Intravenous immune globulin	276
#32	intra venous immunoglobulin	14
#33	Intravenous antibodies	1767
#34	IVIg OR IGIV	647
#35	KIOVIG	1
#36	"Gammagard S/D"	2
#37	Gammagard	17
#38	Flebogamma	4
#39	Gamimune OR Gamimune N	17
#40	Gamimmune OR Gamimmune N	5
#41	Iveegam	5

Lp.	Zapytanie	Wynik
#42	Gammonativ	4
#43	Gamunex	19
#44	Globulin N OR GlobulinN	823
#45	Intraglobin OR Intraglobin F	11
#46	Human Intravenous Immunoglobulins	781
#47	Privigen	2
#48	Venimmune	2
#49	Sandoglobulin	45
#50	Venoglobulin OR Venoglobulin I OR VenoglobulinI	9
#51	Alphaglobin	5
#52	Endobulin	10
#53	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	3840
#54	#27 AND #53	254
#55	(#27 AND #53) in Trials	130
Data ostatniego przeszukania: 5 marca 2014 r.		

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'guillain barre syndrome'.exp AND [embase]/lim	9402
#2	'acute inflammatory polyneuropathy' AND [embase]/lim	44
#3	'acute inflammatory polyneuropathies' AND [embase]/lim	1
#4	'acute AND polyradiculoneuritis'/exp AND [embase]/lim	1372
#5	'acute AND 'polyneuritis'/exp AND [embase]/lim	1372
#6	'polyneuropathies'/exp AND [embase]/lim	23713
#7	'polyradiculoneuropathy'/exp AND [embase]/lim	10135
#8	gbs AND [embase]/lim	5550
#9	'miller fisher syndrome'/exp AND [embase]/lim	9402
#10	'acute inflammatory demyelinating polyneuropathy' OR aidp AND [embase]/lim	439
#11	'acute motor axonal neuropathy'/exp OR aman AND [embase]/lim	2950
#12	'acute motor and sensory axonal neuropathy'/exp OR amsan AND [embase]/lim	108
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	30891
#14	'motor neuron disease'/exp AND [embase]/lim	23794
#16	demyelinating AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	19926
#17	motor AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	84039
#18	'multifocal motor neuropathy'/exp AND [embase]/lim	3133

Lp.	Zapytanie	Wynik
#19	'multifocal demyelinating motor neuropathy' AND [embase]/lim	5
#20	'ganglioside gm1'/exp AND [embase]/lim	3390
#21	'nerve block'/exp AND [embase]/lim	20641
#22	'conduction block'/exp AND [embase]/lim	20641
#23	inflammatory AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	28744
#24	mmn AND [embase]/lim	2271
#25	asymmetric AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	924
#26	#14 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	154211
#27	#13 OR #26	170171
#28	'intravenous'/exp AND 'immunoglobulin'/exp AND [embase]/lim	9051
#29	'intravenous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8605
#30	'immune globulin' AND [embase]/lim	2925
#31	'intravenous immune globulin' AND [embase]/lim	820
#32	'intra venous immunoglobulin' AND [embase]/lim	8
#33	'intravenous antibodies' AND [embase]/lim	4
#34	ivig OR igiv AND [embase]/lim	8069
#35	'kiovig'/exp AND [embase]/lim	94568
#36	'gammagard s/d'/exp AND [embase]/lim	1613
#37	'gammagard'/exp AND [embase]/lim	94568
#38	'flebogamma'/exp AND [embase]/lim	285010
#39	'gamimune'/exp OR 'gamimune n' AND [embase]/lim	285011
#40	gamimmune OR 'gamimmune n'/exp AND [embase]/lim	285011
#41	'iveegam'/exp AND [embase]/lim	285010
#42	'gammonativ'/exp AND [embase]/lim	94568
#43	'gamunex'/exp AND [embase]/lim	1613
#44	'globulin n' OR globulinn AND [embase]/lim	68
#45	'intraglobin'/exp OR 'intraglobin f'/exp AND [embase]/lim	285010
#46	'human intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	31
#47	'privigen'/exp AND [embase]/lim	94568
#48	venimmune AND [embase]/lim	2
#49	'sandoglobulin'/exp AND [embase]/lim	285010
#50	'venoglobulin'/exp OR 'venoglobulin i'/exp OR venoglobulini AND [embase]/lim	285010
#51	alphaglobin AND [embase]/lim	9
#52	'endobulin'/exp AND [embase]/lim	285010
#53	'intravenous immunoglobulins' AND [embase]/lim	2335
#54	'intravenous'/exp AND 'immunoglobulins'/exp AND [embase]/lim	9051

Lp.	Zapytanie	Wynik
#55	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	287831
#56	#27 AND #55	10167
#57	'randomized controlled trial'/exp OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* 1,172,483 OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR (single AND 'blind'/exp) OR (double AND 'blind'/exp) OR (triple AND 'blind'/exp) OR 'placebo'/exp OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR (controlled AND clinical AND trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR (random OR randomly AND (allocation OR allocate*)) AND [embase]/lim	1172483
#58	#56 AND #57	1148
Data ostatniego przeszukania: 6 marca 2014 r.		

Tabela 79.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych neurologicznych

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
American Academy of Neurology https://www.aan.com/	IVIg	65	12.03.2014
	IGIV	0	
	intravenous immunoglobulin	153	
	guillain-barre	5	
	multifocal motor neuropathy (exact phrase)	8	
	plasma exchange (exact phrase)	16	
	kiovig	0	
	gammagard	0	
	flebogamma	0	
	gamunex	0	
	ig vena	0	
	intratect	0	
	octagam	0	
privigen	0		
sandoglobulin	0		
European Federation of Neurological Sciences http://www.efns.org/	ivig	4	12.03.2014
	igiv	0	
	intravenous immunoglobulin	13	
	guillain barre	5	
	multifocal motor neuropathy	8	
	plasma exchange	4	
	kiovig	0	
	gammagard	0	
	flebogamma	0	
	gamunex	0	
	ig vena	1	
	intratect	0	
	octagam	0	
privigen	0		
sandoglobulin	0		
Peripheral Nerve Society http://www.pnsociety.com/	IVIg	6	12.03.2014
	IGIV	0	
	intravenous immuno	2	
	guillain barre	10	
	MMN	11	
	plasma exchange	0	
	kiovig	0	
	gammagard	0	
	flebogamma	0	
	gamunex	0	
	vena	0	
	intratect	0	
	octagam	0	
privigen	0		
sandoglobulin	0		

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
Association of British Neurologists http://www.theabn.org/	ivig	1	12.03.2014
	igiv	0	
	intravenous immunoglobulin	1	
	guillain-barre	3	
	multifocal motor neuropathy	0	
	plasma exchange	0	
	kiovig	0	
	gammagard	0	
	flebogamma	0	
	gamunex	0	
	ig vena	0	
	intratect	0	
	octagam	0	
privigen	0		
sandoglobulin	0		
Serwis Edukacyjny Polskiego Towarzystwa Neurologicznego http://www.neuroedu.pl/	IVIg	9	12.03.2014
	IGIV	0	
	immunoglobuliny dożylnie	6	
	guillain-barre	5	
	wieloogniskowa neuropatia ruchowa	17	
	multifocal motor neuropathy	9	
	plazmaferaza	4	
	kiovig	0	
	gammagard	0	
	flebogamma	0	
	gamunex	0	
	ig vena	0	
	intratect	0	
octagam	0		
privigen	0		
sandoglobulin	0		

Tabela 51.
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania: marzec 2014 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
Baxter	Kiovig	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0
	Gammagard		0
Grifols	Flebogamma	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0
	Gamunex 10%		0
Kedrion S.p.A.	Ig Vena	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0
Biotest Pharma GmbH	Intratect	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0
Octapharma	Octagam	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0
			0
CSL Behring GmbH	Privigen	http://www.cslbehring.com/s1/cs/enco/1255923645702/page/1255923645688/SearchResults.htm?catalog=EN_Corporate&catalogOrig=EN_Corporate&q=privigen%20clinical%20trial	0
Imed Poland Sp. z o.o	Sandoglobulin P	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej	0

17.2. Charakterystyka badań klinicznych

17.2.1. GBS

Bril 1996 [59]		
Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z GBS		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) GBS wg kryteriów NINCDS; 2) stopień niesprawności ≥ 2 wg skali GBS; 3) wiek ≥ 14 lat; 4) zdolność do udzielenia świadomej zgody.	1) Nietypowe objawy: objawy czysto czuciowe, porażenie nerwów czaszkowych bez objawów osłabienia kończyn; 2) ostra polineuropatia w wywiadzie; 3) poprawa o ≥ 1 stopień w skali niesprawności przed randomizacją; 4) ciąża; 5) stan zdrowia mogący zakłócić badanie; 6) brak możliwości obserwacji przez 12 mies.	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkt końcowy: bd		
<u>Pozostałe punkty końcowe</u> : czas do poprawy stopnia niesprawności o 1 stopień, stopień niesprawności po 1 mies., czas do uzyskania niesprawności w stopniu 1., odsetek pacjentów uzyskujących poprawę w stopniu sprawności o 1 stopień, działania niepożądane.		
Charakterystyka populacji	IVIg	PE
Liczba pacjentów	26	24
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	39,9 (3,4)	49,3 (4,0)
Odsetek mężczyzn [%]	50	54
Konieczność mechanicznej wentylacji [n (%)]	bd	bd
Średni czas trwania objawów [dni]	5,2	4,7
Średni stopień niesprawności w skali GBS	3,8	4,1
Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności w skali GBS ≥ 3	88%	
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	0,5 g/kg przez 4 kolejne dni (dawka całkowita 2,0 g/kg)	
Schemat leczenia w grupie PE	200–250 ml/kg w 5 zabiegach, w ciągu 7–10 dni techniką ciągłego przepływu przy użyciu odśrodkowych separatorów lub błony półprzepuszczalnej	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	12 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Ocena wiarygodności	2/5 pkt	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Randomizacja	Tak; brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne	
Zaślepienie	Brak	
Metoda analizy wyników	Niejasna. W analizie nie uwzględniono pacjentów utraconych z badania	

Bril 1996 [59]	
Utrata z badania (%)	6/50 (12%): naruszenie protokołu badania (10%), utrata z okresu <i>follow-up</i> (2%)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	bd (kanadyjski Czerwony Krzyż udostępnił IVIg)
Komentarz	
ND	

Diener 2001 [60]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE i immunoabsorpcją u pacjentów z GBS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) ostry, poważny lub umiarkowany GBS; 2) objawy trwające <14 dni.	bd

Oceniane punkty końcowe
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> poprawa w skali niesprawności o ≥ 1 punkt 28 dni po randomizacji
<u>Pozostałe punkty końcowe:</u> poprawa w skali sprawności o ≥ 1 punkt 6 i 12 miesięcy po randomizacji, czas od wystąpienia objawów i czas od randomizacji do poprawy o 1 punkt w skali sprawności, czas trwania mechanicznej wentylacji, czas hospitalizacji i rehabilitacji, AE

Charakterystyka populacji	IVIg	PE
Liczba pacjentów	25	26
Średni wiek pacjentów w latach (SD) ^a	50,6 (15,1)	45,6 (14,4)
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd
Konieczność mechanicznej wentylacji [n (%)]	bd	bd
Średni (SD) czas trwania objawów [dni] ^a	6,3 (4,1)	6,0 (3,1)
Średni stopień niesprawności (SD) ^a	3,8 (0,6)	3,5 (0,5)
Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności w skali GBS ≥ 3	bd	bd

Interwencja	
Schemat leczenia w grupie IVIg	Gammonativ w dawce 0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni
Schemat leczenia w grupie PE ^b	200–250 ml/kg w 5 kursach w ciągu 14 dni
Kointerwencje	bd
Okres obserwacji	12 miesięcy

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	3/5
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Randomizacja	Tak; komputerowo generowany kod randomizacji ^b
Ukrycie kodu alokacji	Tak; prawidłowe ^b
Zaślepienie	brak

Diener 2001 [60]	
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania	15/51 (29,4%): wycofanie z badania przed zastosowaniem leczenia (4%), brak efektu leczenia (4%), pogorszenie objawów (8%), SAE (6%), decyzja pacjenta (2%), nawrót choroby (2%), utrata z okresu obserwacji (2%)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Pharmacia & Upjohn
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> W publikacji nie podano wszystkich informacji oraz wyników badania, nie udało się uzyskać dodatkowych danych od autora pracy, z tego względu część informacji została zaczerpnięta z dostępnych przeglądów systematycznych badanie porównywało leczenie z wykorzystaniem IVIg, PE oraz immunoabsorpcji – w opracowaniu wzięto pod uwagę jedynie ramiona IVIg i PE rekrutacja do badania została przedwcześnie zakończona ze względu na rozpowszechnienie leczenia IVIg w mniejszych szpitalach, a co za tym idzie znaczne zmniejszenie pacjentów zgłaszających się na terapię do dużych ośrodków. Z początkowo planowanych 279 pacjentów do badania włączono jedynie 76 chorych. 	

a) Na podstawie przeglądu Fergusson 2005 [81].

b) Na podstawie przeglądu Hughes 2012 [70].

El-Bayoumi 2011 [61]		
Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność IVIg w porównaniu z PE u dzieci z GBS wymagających mechanicznej wentylacji		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) Dzieci z GBS; 2) pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji; 3) osłabienie mięśni trwające ≤14 dni.	1) osłabienie mięśni trwające >14 dni przed koniecznością zastosowania mechanicznej wentylacji; 2) przyjęcie IVIg lub PE przed rekrutacją do badania.	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkt końcowy: czas trwania mechanicznej wentylacji.		
Pozostałe punkty końcowe: długość pobytu na OIOM, odsetek pacjentów zdolnych do samodzielnego poruszania się 4 tyg. po opuszczeniu OIOM, AE		
Charakterystyka populacji	IVIg	PE
Liczba pacjentów	20	21
Mediana wieku pacjentów w latach (SD)	8,83 (1,9)	8,0 (2,7)
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd
Konieczność mechanicznej wentylacji [n (%)]	20 (100)	21 (100)
Mediana czasu trwania objawów ^a [dni]	9,0 (2,7)	9,0 (2,8)
Stopień niesprawności w skali GBS	bd ^b	bd ^b
Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności w skali GBS ≥3	100%	100%
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita 2,0 g/kg)	
Schemat leczenia w grupie PE	1 zabieg przez 5 kolejnych dni	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	bd	

El-Bayoumi 2011 [61]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	2/5 pkt
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Randomizacja	Tak; komputerowo generowane tablice z kodem randomizacji
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe
Sponsor badania	Mansoura University Children Hospital
Komentarz	
ND	

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej;

a) Do momentu intubacji.

b) W pracy nie podano informacji na temat stopnia niesprawności pacjentów w skali GBS, Do badania włączano wyłącznie pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji, co odpowiada 5 pkt w skali niesprawności GBS.

PSGBS 1997 [19]	
Randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE oraz terapię złożoną z PE i IVIg w porównaniu z monoterapią u pacjentów z GBS	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Poważny GBS (brak możliwości samodzielnego poruszania się) zdiagnozowany przez wykwalifikowanego neurologa na podstawie kryteriów diagnostycznych klinicznych oraz płynu mózgowo-rdzeniowego, 2) pojawienie się objawów w ciągu 2 tygodni przed badaniem; 3) wiek >16 lat.	1) Nietypowe formy GBS; 2) inna ciężka, występująca wcześniej choroba; 3) przeciwwskazania do PE lub IVIg.
Oceniane punkty końcowe	

Pierwszorzędowy punkt końcowy: średnia zmiana niesprawności w ciągu 4 tyg.

Pozostałe punkty końcowe: czas od randomizacji do odzyskania zdolności do samodzielnego chodzenia, czas do permanentnego zaprzestania mechanicznej wentylacji, zmiana stopnia niepełnosprawności w ciągu 48 tygodni, zgon, liczba pacjentów niezdolnych do samodzielnego chodzenia 48 tygodni od randomizacji, czas hospitalizacji, czas od randomizacji do powrotu do pracy, nawrót choroby, AE

Charakterystyka populacji	IVIg	PE
Liczba pacjentów	130	121
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,5 (17,9)	51 (16,5)
Odsetek mężczyzn [%]	61	61
Konieczność mechanicznej wentylacji [n (%)]	15 (11,5%)	12 (9,9%)
Średni (SD) czas trwania objawów [dni]	6,4 (3,2)	6,9 (3,2)
Średni stopień niesprawności w skali GBS (SD)	4,0 (0,5)	3,9 (0,5)
Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności w skali GBS ≥ 3	100%	100%

PSGBS 1997 [19]	
Interwencja	
Schemat leczenia w grupie IVIg	Sandoglobulin 0,4 g/kg/dzień przez 5 dni, począwszy od dnia randomizacji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii)
Schemat leczenia w grupie PE	5 kursów po 50 ml/kg w ciągu 8-13 dni od randomizacji (stosowano 1 dodatkowy kurs do osiągnięcia 250 ml/kg, jeśli wcześniejszy kurs był nieodpowiedni; w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii)
Kointerwencje	bd, dodatkowe leczenie stosowane zgodnie ze schematami przyjętymi w danym ośrodku
Okres obserwacji	48 tygodni
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	2/5
Testowana hipoteza wyjściowa	Równoważności (<i>equivalence</i>) lub przewagi (<i>superiority</i>)
Randomizacja	Tak; brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	Tak; prawidłowe
Zaślepienie	Brak; 4 tyg. po randomizacji zaślepiony badacz oceniał stopień niesprawności pacjentów
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	10/251 (4,0%)
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	Sandoz Pharmaceuticals
Komentarz	
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu oceniano skuteczność IVIg, PE oraz terapii sekwencyjnej (najpierw IVIg, następnie PE) – w opracowaniu wzięto pod uwagę jedynie ramiona w których stosowano monoterapię IVIg i PE. 	

van der Meche 1992 [18, 62, 63]		
Randomizowane, otwarte badanie przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IVIg w porównaniu z PE u pacjentów z GBS		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) GBS; 2) niezdolność do przejścia 10 m bez pomocy; 3) możliwość włączenia do badania w ciągu 2 tygodni od wystąpienia objawów.	1) Wiek <4 lat; 2) wcześniejszy epizod GBS; 3) wcześniejsza poważna reakcja alergiczna na odpowiednio dobrane produkty krwiopochodne; 4) selektywny niedobór IgA; 5) ciąża; 6) leczenie immunosupresyjne; 7) poważna współwystępująca choroba; 8) brak możliwości obserwacji pacjenta w ciągu następujących 6 miesięcy.	
Oceniane punkty końcowe		
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> : poprawa w skali niesprawności o ≥ 1 punkt w ciągu 4 tyg. od randomizacji		
<u>Pozostałe punkty końcowe</u> : czas do poprawy niesprawności o ≥ 1 punkt, czas do osiągnięcia zdolności do niezależnego poruszania się, zmiana średniego wyniku w skali niesprawności GBS; odsetek pacjentów wymagających mechanicznej wentylacji; średni czas trwania intubacji; AE, zgony		
Charakterystyka populacji	IVIg	PE
Liczba pacjentów	74	73

van der Meche 1992 [18, 62, 63]		
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,2 (19,3)	48,8 (19,2)
Odsetek mężczyzn [%]	bd	bd
Konieczność mechanicznej wentylacji [n (%)]	13 (18%)	15 (21%)
Czas trwania objawów ≤7 dni przed randomizacją [n (%)]	56 (76%)	51 (70%)
Średni stopień niesprawności w skali GBS	4,0	4,0
Odsetek pacjentów ze stopniem niesprawności w skali GBS ≥3	100%	100%
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	Gammagard w dawce 0,4 g/kg w ciągu kolejnych 5 dni (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii)	
Schemat leczenia w grupie PE	wymiana 200-250 ml osocza/kg w 5-ciu zabiegach w ciągu 7-14 dni techniką ciągłego przepływu przy użyciu odśrodkowych separatorów lub ultrafiltracji (w przypadku nawrotu choroby możliwe powtórzenie terapii)	
Kointerwencje	bd	
Okres obserwacji	6 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Ocena wiarygodności	2/5	
Testowana hipoteza wyjściowa	równoważności (<i>equivalence</i>)	
Randomizacja	Tak, centralna, metoda blokowa ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy	
Ukrycie kodu alokacji	Tak, prawidłowe	
Zaślepienie	Brak; zaślepiony badacz dokonywał jednej oceny wszystkich pacjentów, wyniki porównywano z ocenami niez zaślepionych badaczy	
Metoda analizy wyników	mITT (z wykluczeniem pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów włączenia tuż po przeprowadzeniu randomizacji)	
Utrata z badania	4/150 (2,7%): niespełnienie kryteriów włączeni tuż po przeprowadzeniu randomizacji (2%), utrata z okresu obserwacji (1%)	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Baxter Healthcare i amerykański Czerwony Krzyż	
Komentarz		
ND		

17.2.2. MMN

Azulay 1994 [64]	
Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie skrzyżowane (<i>cross-over</i>), oceniające skuteczność IVIg względem PLC w leczeniu MMN i zespołu dolnego neuronu ruchowego (LMNS)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) MMN, 2) LMNS 3) wysokie miano przeciwciał przeciw GM ₁	Stwardnienie zanikowe boczne.

Azulay 1994 [64]		
Oceniane punkty końcowe		
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> : zmiana siły mięśni		
<u>Pozostałe punkty końcowe</u> : stopień niesprawności w skali Norrisa, przewodnictwo w nerwach dotkniętych blokiem przewodzenia, badania immunologiczne, AE		
Charakterystyka populacji	IVIg	PLC
Liczba pacjentów		5
Średni wiek pacjentów w latach (SD) ^a		48,4 (9,32)
Odsetek mężczyzn [%]		80
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)		6,07 (3,96) roku
Wynik w skali Norrisa		bd
Wcześniejsze leczenie		bd
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni	
Schemat leczenia w grupie PLC	sól fizjologiczna w dawce 0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni	
Kointerwencje	brak	
Okres leczenia	bd	
Okres obserwacji	56 dni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Ocena wiarygodności	2/5	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Randomizacja	Tak, brak opisu metody	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Tak, brak opisu metody	
Metoda analizy wyników	ITT	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe	
Sponsor badania	Francuskie Stowarzyszenie Przeciwko Miopatii	
Komentarz		
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu uczestniczyli pacjenci z MMN oraz z zespołem dolnego neuronu ruchowego – w analizie wzięto pod uwagę jedynie pacjentów z MMN, w publikacji nie określono w jasny sposób, czy badanie było randomizowane. W przeglądzie systematycznym opracowanym przez Cochrane Collaboration (van Schaik 2005 [58]) badanie to zostało zaklasyfikowane jako badanie randomizowane. Opracowanie van Schaik 2005 uznano za wiarygodne źródło informacji i na tej podstawie badanie Azulay 1994 zostało włączone do analizy. 		

a) Wiek w chwili wystąpienia objawów.

Federico 2000 [65]		
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie skrzyżowanym (<i>cross-over</i>), oceniające skuteczność IVIg względem PLC w leczeniu MMN		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
MMN z częściowym blokiem przewodzenia (>30%) w motoneuronach, ale z normalnym przewodzeniem w nerwach czuciowych	inne niż MMN podobne schorzenia (ALS, CIDP, neuropatia monoklonalna)	
Oceniane punkty końcowe		
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> : zmiana stopnia niesprawności kończyn górnych w skali NDS po 28 dniach leczenia		
<u>Pozostałe punkty końcowe</u> : siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem, zmiana w bloku przewodzenia w dotkniętych nerwach, subiektywna ocena siły i zdolności funkcjonowania po 28 dniach leczenia, odpowiedź na leczenie po 5 dniach, AE		
Charakterystyka populacji	IVIg	PLC
Liczba pacjentów	16	
Średni wiek pacjentów w latach (SE)	38,9 (2,8)	
Odsetek mężczyzn [%]	93,8	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SE)	5,3 (1,2) roku	
Średnia siła uścisku bardziej dotkniętej ręki [kg] (SE)	21,9 (3,4)	19,7 (3,2)
Średni stopień niepełnosprawności w skali NDS (SE)	28,6 (6,3)	25,4 (5,9)
Wcześniejsze leczenie	bd	
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	0,4 g/kg/dzień przez 5 kolejnych dni	
Schemat leczenia w grupie PLC	5% dekstroza lub sól fizjologiczna przez 5 kolejnych dni	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	28 dni	
Okres obserwacji	2x po 28 dni + różnej długości okres wymywania (<i>wash-out</i>)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	
Ocena wiarygodności	5/5	
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>)	
Randomizacja	Tak; generator liczb losowych	
Ukrycie kodu alokacji	bd	
Zaślepienie	Tak; prawidłowe	
Metoda analizy wyników	ITT	
Utrata z badania (%)	0	
Lokalizacja badania	Wielośrodkowe	
Sponsor badania	Bayer Inc, Fundusz Badań i Rozwoju Kanadyjskiego Czerwonego Krzyża i Kanadyjskie Stowarzyszenie Dystrofii Mięśniowej.	

Federico 2000 [65]

Komentarz

Pacjenci, u których nie zaobserwowano poprawy objawów lub wystąpiło pogorszenie w 28. dniu bezpośrednio przechodzili do drugiego ramienia, z kolei pacjenci, u których występowała poprawa objawów po 28 dniach leczenia przechodzili do drugiego ramienia dopiero w chwili, gdy ich stan niesprawności powrócił do poziomu sprzed badania.

Hahn 2013 [66, 67]

Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie skrzyżowanym (*cross-over*), oceniające skuteczność IVIg względem PLC w leczeniu MMN

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1) Prawdopodobna lub pewna MMN wg kryteriów AAEM; 2) przyjmowanie IVIg przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, w dawce 0,4–2,0 g/kg co 2–5 tygodni; 3) wiek ≥ 18 lat.	1) Cięża lub karmienie piersią; 2) inna neuropatia lub schorzenia mogące wpływać na wyniki badania; 3) trwające leczenie immunosupresyjne inne niż IVIg w ciągu wcześniejszych 3 miesięcy; 4) białko w płynie mózgowo-rdzeniowym >100 mg/dl; 5) pozytywny wynik testu na HBV, HCV, HIV; 5) ALT lub AST $>2,5x$ powyżej górnego limitu normy; 6) neutropenia, poziom kreatyniny w osoczu $>1,5x$ powyżej górnego limitu normy; 7) choroba nowotworowa (z wyjątkiem podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>); 8) zdarzenia zatorowo-zakrzepowe w wywiadzie; 9) stosowanie preparatów krwi lub krwiopochodnych innych niż IVIg w ciągu 6 mies. przed badaniem; 10) nadwrażliwość lub reakcja alergiczna na IVIg lub albuminy ludzkie; 11) niedobór lub przeciwciała przeciwko IgA.

Oceniane punkty końcowe

Pierwszorzędowy punkt końcowy: maksymalna siła uścisku ręki bardziej dotkniętej niedowładem, stopień niesprawności kończyn górnych w skali GNDS

Pozostałe punkty końcowe: konieczność wcześniejszej zmiany leczenia, obniżenie siły uścisku obu rąk $\geq 30\%$, maksymalna siła uścisku ręki mniej dotkniętej niedowładem, stopień niesprawności w skali ODSS, czas wykonania testu umieszczania kołków w otworach (*9-hole peg board test*), odczucie poprawy stopnia sprawności przez pacjenta w skali PGICS i VAS, AE

Charakterystyka populacji	IVIg	PLC
Liczba pacjentów	44	
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	51,64 (10,25)	
Odsetek mężczyzn [%]	72,7	
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	bd	
Wcześniejsze leczenie	IVIg przez medianę 6 mies. przed włączeniem do badania	
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	Gammagard Liquid / Kiovig 10%, schematy leczenia indywidualnych pacjentów zachowane sprzed badania (0,4-2,0 g/kg co 2-4 tygodni); w przypadku pacjentów przyjmujących lek co 5. tydzień, zmieniono schemat na co 4. tydzień i odpowiednio przeliczono dawkę	
Schemat leczenia w grupie PLC	0,25% ludzka albumina, dawkowanie takie jak IVIg	
Kointerwencje	mykofenolan mofetylu (n = 1)	
Okres leczenia ^a	84 dni	28 dni
Okres obserwacji	60 tygodni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA	

Hahn 2013 [66, 67]	
Ocena wiarygodności	5/5
Testowana hipoteza wyjściowa	przewagi (<i>superiority</i>)
Randomizacja	Tak; komputerowa randomizacja blokowa
Ukrycie kodu alokacji	Tak, prawidłowe
Zaślepienie	Tak, prawidłowe
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	3/44 (6,8%): AE (4,5%), wyprowadzenie się z miejscowości, w której prowadzone było badanie (2,3%)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	Baxter Healthcare
Komentarz	
Badanie uwzględniało pacjentów wcześniej leczonych IVIg i składało się 5 faz 12-tygodniowych. Po początkowej fazie stabilizacji, w której wszyscy pacjenci przyjmowali IVIg, następowała randomizacja do jednej z dwóch sekwencji leczenia: 1) IVIg (faza podwójnie zaślepiona) – IVIg (faza otwarta) – PLC (faza podwójnie zaślepiona) lub PLC (faza podwójnie zaślepiona) – IVIg (faza otwarta) – IVIg (faza podwójnie zaślepiona). W ostatniej fazie badania wszyscy pacjenci otrzymywali IVIg w sposób niezaślepiiony.	

a) Dotyczy podwójnie zaślepionej fazy badania, mediana całkowitego okresu leczenia wynosiła 335 dni.

Leger 2001 [68]		
Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie skrzyżowane (<i>cross-over</i>), oceniające skuteczność IVIg względem PLC w leczeniu MMN u pacjentów wcześniej leczonych IVIg, u których nastąpił nawrót choroby (n = 9) i wcześniej nieleczonych (n = 10).		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1) MMN (u pacjentów nowo zdiagnozowanych – stale postępująca przez >2 mies., u pacjentów zdiagnozowanych wcześniej – stabilna lub pogorszenie objawów)	1) Przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub IVIg w ciągu odpowiednio 2 i 3 miesięcy przed badaniem; 2) inne poważne schorzenie, mogące wywoływać neuropatię, lub wpływać na terapię; 3) ciąża; 4) wiek < 18 lat	
Oceniane punkty końcowe		
Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana w skali MRC w ciągu 4 mies. od randomizacji		
Pozostałe punkty końcowe: zmiana w skali samooceny, w parametrach elektrofizjologicznych i mianach przeciwciał anti-GM1 w ciągu 4 mies. od randomizacji, AE		
Charakterystyka populacji	IVIg	PLC
Liczba pacjentów	10	9
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	57,1 (6,6)	51,9 (6,8)
Odsetek mężczyzn [%]	70	66,7
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	9,8 (8,7) roku	8,2 (5,6) roku
Wynik w skali MRC	118,4 (11,2)	112,9 (19,2)
Wcześniejsze leczenie	IVIg (n = 10), leczenie immunosupresyjne (n = 4) lub brak leczenia (n = 9)	
Interwencja		
Schemat leczenia w grupie IVIg	Endobulin 5%, liofilizowane w dawce 500 mg/kg/dzień przez 5 kolejnych dni podawane raz w miesiącu	
Schemat leczenia w grupie PLC	1% ludzka albumina, liofilizowana w dawce 500 mg/kg/dzień przez 5 kolejnych dni podawane raz w miesiącu	

Leger 2001 [68]	
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	3 miesiące, w 4 miesiącu pacjenci z odpowiedzią na leczenie mogli kontynuować terapię przez kolejne 3 mies., pozostali otrzymywali terapię alternatywną
Okres obserwacji	7 miesięcy
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	3/5
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>)
Randomizacja	Tak; brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	bd
Zaślepienie	Tak; brak opisu metody
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	1/19 (5,3%): utrata z okresu obserwacji
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Baxter AG i BIOMED
Komentarz	
ND	
van den Berg 1995 [69]	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w układzie skrzyżowanym (<i>cross-over</i>), oceniające skuteczność IVIg względem PLC w leczeniu MMN	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MMN stwierdzone na podstawie postępującej asymetrycznego osłabienia i zaniku bez objawów czuciowych z blokiem przewodzenia potwierdzonym w badaniu elektrofizjologicznym.	1) Objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego; 2) CIDP.
Oceniane punkty końcowe	
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> : odpowiedź na leczenie, ocena siły mięśni w skali Rankin	
<u>Pozostałe punkty końcowe</u> : badania elektrofizjologiczne; badania biochemiczne; czas do nawrotu objawów	
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów	6
Średni wiek pacjentów w latach (SD)	46,7 (11,1)
Odsetek mężczyzn [%]	67%
Średni czas od zdiagnozowania choroby (SD)	6 (2,1) lat
Wynik w skali Rankin	2
Wcześniejsze leczenie	IVIg w niezślepionej fazie badania, pacjenci z odpowiedzią na leczenie mogli kontynuować terapię w podwójnie zaślepionej randomizowanej fazie badania, terapia była rozpoczęta w chwili powrotu objawów choroby do stanu sprzed leczenia

van den Berg 1995 [69]	
Interwencja	
Schemat leczenia w grupie IVIg	0,4 g/kg przez 5 kolejnych dni
Schemat leczenia w grupie PLC	pasteryzowana zawiesina osocza przez 5 kolejnych dni
Kointerwencje	bd
Okres leczenia	bd
Okres obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	2/5
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>)
Randomizacja	Tak; brak opisu metody
Ukrycie kodu alokacji	Tak; prawidłowe
Zaślepienie	tak, brak opisu metody
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Duńska Organizacja Naukowa, Fundacja Dammera badań nad schorzeniami neuronów ruchowych
Komentarz	
ND	

17.3. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 52.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

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

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

17.4. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 53.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 54.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

17.5. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

17.5.1. GBS

17.5.1.1. Działania niepożądane

Tabela 55.
Wyniki porównania IVIg vs PE w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych

PK	Badanie	OB. [mies.]	IVIg	PE	IVIg vs PE		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Bolesny rumień w miejscu podania	PSGBS 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Ból głowy	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd

PK	Badanie	OB. [mies.]	IVIg	PE	IVIg vs PE		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Duszność	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
	van der Meche 1992 ^c	6	1/74 (1)	bd	ND	ND	bd
Gorączka/wzrost temp.	Diener 2001	12	2 ^b	1 ^b	ND	ND	bd
	van der Meche 1992 ^c	6	1/74 (1)	bd	ND	ND	bd
Hipokalcemia	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Krwimocz	van der Meche 1992 ^c	6	1/74 (1)	bd	ND	ND	bd
Meningizm	PSGBS 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Prawdopodobny zawał serca	PSGBS 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Nadciśnienie	Diener 2001	12	1/25	0/26	3,12 [0,13; 73,06]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
Niedociśnienie	Diener 2001	12	1 ^b	4 ^b	ND	ND	bd
	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	5/121 (4)	0,08 [0,005; 1,52]	NNT = 25 [13; 332]	bd
	van der Meche 1992 ^c	6	2/74 (3)	bd	ND	ND	bd
Nudności / wymioty	PSGBS 1997	12	2/130 (2)	0/121 (0)	4,66 [0,23; 96,02]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Posocznica	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
PTT > 2 min.	Diener 2001	12	0 ^b	11 ^b	ND	ND	bd
Zapalenie płuc	Diener 2001	12	0/25	1/26	0,35 [0,01; 8,12]	-0,04 [-0,14; 0,07]	bd
	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaburzenia krzepnięcia/niedobór fibrynogeny	Diener 2001	12	0 ^b	9 ^b	ND	ND	bd
	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Zaostrzenie przewlekłej niewydolności nerek	PSGBS 1997	12	1/130 (<1)	0/121 (0)	2,79 [0,11; 67,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Złe samopoczucie	PSGBS 1997	12	0/130 (0)	1/121 (<1)	0,31 [0,01; 7,55]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	PSGBS 1997	2 tyg.	21/130 (16)	20/121 (17)	0,98 [0,56; 1,71]	-0,00 [-0,10; 0,09]	bd
Wzrost aktywności ALT	van der Meche 1992	2 tyg.	47/74 (63)	31/73 (42)	1,50 [1,09; 2,06]	NNH = 4 [2; 18]	<0,01
		4 tyg.	27/74 (37)	18/73 (25)	1,48 [0,90; 2,44]	0,12 [-0,03; 0,27]	bd
		14 tyg.	4/74 (5)	1/73 (2)	3,95 [0,45; 34,47]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
		26 tyg.	3/74 (4)	4/73 (6)	0,74 [0,17; 3,19]	-0,01 [-0,08; 0,05]	bd

PTT – czas częściowej trombolastyny; W badaniu Diener 2001 oraz PSGBS 1997 podano informację na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem.

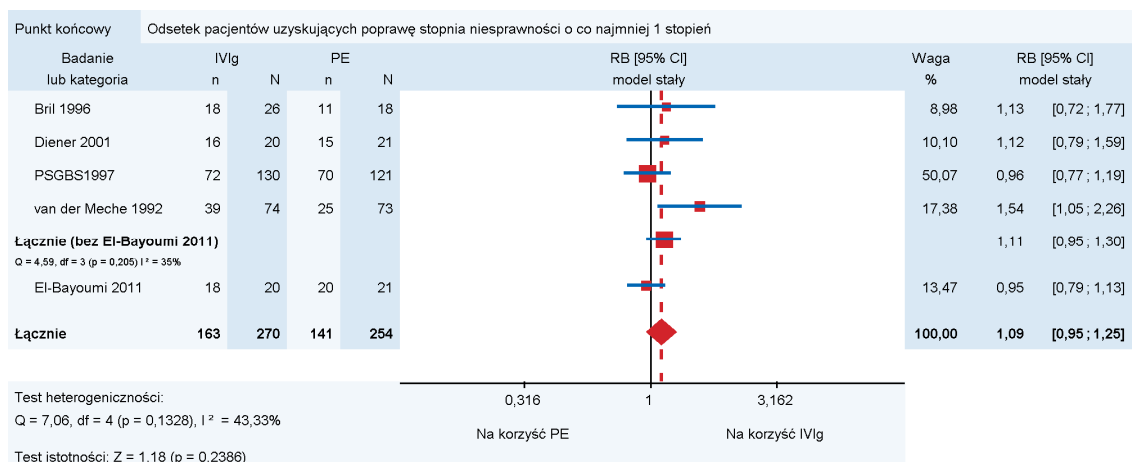
a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Liczba zdarzeń.

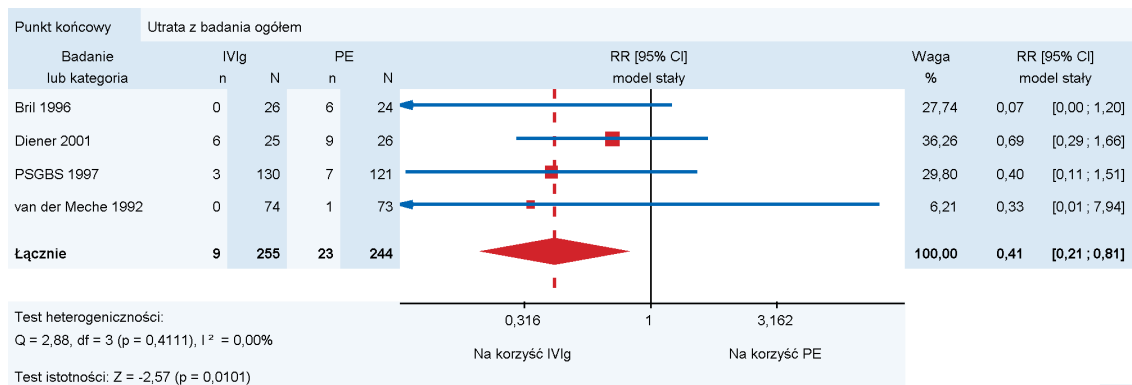
c) Zdarzenia czasowo związane z iniekcją.

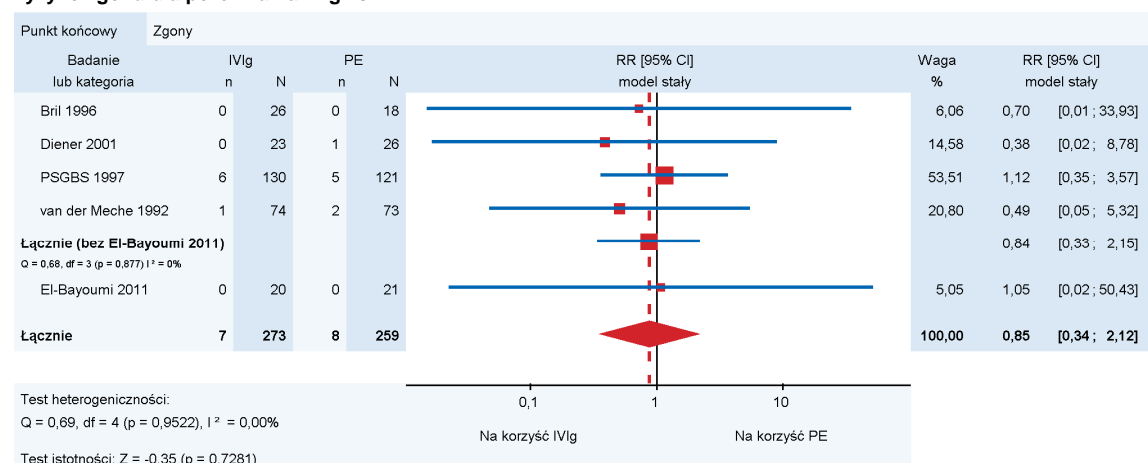
17.5.1.2. Wykresy leśne

Wykres 1.
Odsetek pacjentów uzyskujących poprawę stopnia sprawności o co najmniej 1 stopień dla porównania IVIg vs PE



Wykres 2.
Ryzyko utraty z badania ogółem dla porównania IVIg vs PE



Wykres 3.
Ryzyko zgonu dla porównania IVIg vs PE


17.5.2. MMN

17.5.2.1. Działania niepożądane

Tabela 56.
Wyniki porównania IVIg vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia szczegółowych działań niepożądanych

Punkt końcowy	Badanie	OB.	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AE związane z leczeniem							
Anoreksja, dreszcze, gorączka	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
	Federico 2000	28 dni	5/16 (31,3)	0/16 (0)	11,00 [0,66; 183,79]	NNH = 3 [1; 13]	bd
Ból głowy	Hahn 2013	~36 mies.	16/44 (36,4)	2/43 (4,7)	7,82 [1,91; 31,98]	NNH = 3 [2; 6]	bd
	Leger 2001	7 mies.	3 ^b /10	0 ^b /9	ND	ND	bd
Ból głowy, dreszcze, gorączka	Federico 2000	28 dni	0/16 (0)	1/16 (6,3)	0,33 [0,01; 7,62]	-0,06 [-0,22; 0,09]	bd
Ból głowy, wysypka	Federico 2000	28 dni	3/16 (18,8)	0/16 (0)	7,00 [0,39; 125,44]	0,19 [-0,02; 0,40]	bd
Ból głowy, złe samopoczucie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Biegunka	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Ból gardła	Hahn 2013	~36 mies.	7/44 (15,9)	0/43 (0)	14,67 [0,86; 249,13]	NNH = 6 [3; 21]	bd
Ból pleców	Hahn 2013	~36 mies.	5/44 (11,4)	1/43 (2,3)	4,89 [0,60; 40,12]	0,09 [-0,01; 0,19]	bd
Ból szyi	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	1/43 (2,3)	2,93 [0,32; 27,10]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB.	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Ból w kończynach	Hahn 2013	~36 mies.	4/44 (9,09)	3/43 (7)	1,30 [0,31; 5,48]	0,02 [-0,09; 0,14]	bd
Ból zatok	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Ból zębów	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Choroba grypopodobna	Hahn 2013	~36 mies.	7/44 (15,9)	1/43 (2,3)	6,84 [0,88; 53,28]	NNH = 7 [3; 53]	bd
Dyskomfort w klatce piersiowej	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Nudności	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Objawy neurologiczne	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Oslabienie mięśni	Hahn 2013	~36 mies.	6/44 (13,6)	2/43 (4,7)	2,93 [0,63; 13,73]	0,09 [-0,03; 0,21]	bd
Parestezje	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	1/43 (2,3)	2,93 [0,32; 27,10]	0,04 [-0,04; 0,13]	bd
Pogorszenie neurologiczne	Hahn 2013	~36 mies.	10/44 (22,7)	25/43 (58,1)	0,39 [0,21; 0,71]	NNT = 3 [2; 7]	bd
Przejściowe nadciśnienie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Przemijająca gorączka	Azulay 1994	56 dni	2/5 (40)	0/5 (0) ^a	5,00 [0,30; 83,69]	0,40 [-0,05; 0,85]	bd
Siniaki	Hahn 2013	~36 mies.	5/44 (11,4)	2/43 (4,7)	2,44 [0,50; 11,92]	0,07 [-0,05; 0,18]	bd
Skurcze mięśni	Hahn 2013	~36 mies.	8/44 (18,1)	2/43 (4,7)	3,91 [0,88; 17,37]	NNH = 7 [3; 195]	bd
Zakażenie dróg moczowych	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Hahn 2013	~36 mies.	9/44 (20,5)	0/43 (0)	18,58 [1,11; 309,59]	NNH = 4 [3; 12]	bd
Zapalenie nosogardzieli	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	2/43 (4,7)	1,47 [0,26; 8,34]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
Zatkane zatoki	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Złe samopoczucie	Federico 2000	28 dni	1/16 (6,3)	0/16 (0)	3,00 [0,13; 68,57]	0,06 [-0,09; 0,22]	bd
Zmęczenie	Hahn 2013	~36 mies.	3/44 (6,8)	0/43 (0)	6,84 [0,36; 128,68]	0,07 [-0,02; 0,15]	bd
Dreszcze	Leger 2001	7 mies.	2°/10	0°/9	ND	ND	bd
Egzema	Leger 2001	7 mies.	1°/10	0°/9	ND	ND	bd
Gorączka	Leger 2001	7 mies.	1°/10	0°/9	ND	ND	bd
Rumień	Leger 2001	7 mies.	1°/10	0°/9	ND	ND	bd
Wysypka	Azulay 1994	56 dni	2/5 (40)	0/5 (0)	5,00 [0,30; 83,69]	0,40 [-0,05; 0,85]	bd

Punkt końcowy	Badanie	OB.	IVIg	PLC	IVIg vs PLC		p ^a
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
	Federico 2000	28 dni	2/16 (12,5)	0/16 (0)	5,00 [0,26; 96,59]	0,13 [-0,06; 0,31]	bd
Zamazane widzenie	Leger 2001	7 mies.	2 ^c /10	0 ^c /9	ND	ND	bd
Zimne stopy	Leger 2001	7 mies.	0 ^c /10	1 ^c /9	ND	ND	bd

a) Wartość parametru p podana przez autorów badania.

b) Wyniki pochodzą z przeglądu systematycznego.

c) Liczba epizodów.

17.6. Badania kliniczne w toku

Tabela 57.
Odnalezione badania kliniczne w toku (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu)

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
GBS					
NCT00004833	RCT (zawieszona)	Pacjenci pediatryczni (w wieku ≤17 lat), z GBS	170	IVIg vs PE	Rozpoczęcie – lipiec 1995. Planowane zakończenie – bd. (FDA Office of Orphan Products Development)
MMN					
<i>Nie odnaleziono badań w toku spełniających kryteria włączenia</i>					
Data przeszukania: 10 marca 2014 r.					

17.7. Skale stosowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Tabela 58.
Skrócona charakterystyka skal stosowanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Skala	Definicja skali / oceniany obszar	Interpretacja	Ref.
Ocena niesprawności			
Skala niesprawności GBS (Hughes'a)	Ocena ogólnej niesprawności: 0 = pacjent zdrowy, brak objawów GBS; 1 = niewielkie objawy, ale pacjent zdolny do wykonywania czynności manualnych (pacjent zdolny do biegu) ^a ; 2 = pacjent zdolny do chodzenia bez pomocy, ale niezdolny do wykonywania czynności manualnych (samodzielne przejście 5 lub 10 m w otwartej przestrzeni) ^a ; 3 = zdolny do chodzenia z pomocą drugiej osoby lub z użyciem laski, kul, innych urządzeń (przejście z pomocą 5 lub 10 m) ^a ; 4 = pacjent przykuty do łóżka lub wózka; 5 = pacjent wymagający mechanicznej wentylacji (przynajmniej przez część dnia lub nocy) ^a ; 6 = zgon	wyższy wynik oznacza pogorszenie ogólnej sprawności	[17–19]

Skala	Definicja skali / oceniany obszar	Interpretacja	Ref.
GNDS^c (Guy's Neurological Disability Score)	Ocena niesprawności kończyn górnych w odniesieniu do samodzielnego zapinania guzików, wiązania sznurówek, mycia włosów i jedzenia: 0 = brak objawów w kończynach; 1 = objawy w jednym lub obu ramionach niepowodujące niesprawności; 2 = objawy w jednym lub obu ramionach mające wpływ na niektóre czynności; 3 = objawy w jednym lub obu ramionach, mające wpływ na wszystkie czynności, albo uniemożliwiające jedną lub dwie z nich; 4 = objawy w jednym lub obu ramionach, uniemożliwiające 3 lub wszystkie czynności; 5 = brak możliwości wykonywania ruchów celowych w którymkolwiek z ramion	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[66]
ODSS (Overall Disability Sum Score)	Ogólna skala niesprawności, suma wyników w kwestionariuszu osobno dla kończyn górnych: zakres od 0 (normalne funkcjonowanie) do 5 (brak możliwości wykonywania celowych ruchów), oraz dolnych: zakres od 0 (brak wpływu na chodzenie) do 7 (pacjent przykuty do łóżka lub wózka przez większość dnia, brak możliwości celowego poruszania nogami); ogólny wynik w 12 stopniowej skali (0 – brak niesprawności; 12 – maksymalna niesprawność)	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[84]
Zmodyfikowana skala Rankin	Ocena nasilenia niesprawności: 0 = brak objawów; 1 = objawy nieobniżające sprawności i niewpływające na tryb życia; 2 = niewielka niesprawność prowadząca do ograniczeń w trybie życia, ale niemająca wpływu na samodzielne funkcjonowanie; 3 = znaczna niesprawność mająca wpływ na tryb życia i uniemożliwiająca całkowicie samodzielną egzystencję; 4 = silna niesprawność uniemożliwiająca samodzielną egzystencję, ale niewymagająca ciągłej obserwacji; 5 = całkowita niesprawność i niesamodzielność, pacjent wymaga ciągłej uwagi	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[85]
Skala oceny sprawności ręki	Ocena sprawności ręki: 0 = normalna sprawność; 1 = niewielkie objawy, pacjent zdolny do dotknięcia ręką czubka głowy i kciukiem do każdego z palców; 2 = zdolny do wykonania jednego z zadań w 1, ale nie obu; 3 = częściowa zdolność do ruchu, pacjent niezdolny do wykonania żadnego z zadań w 2; 4 = brak zdolności ruchu; 5 = zgon	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[19]
Skala niesprawności Norrisa	Ocena niesprawności na podstawie oceny zdolności wykonywania codziennych czynności, funkcji fizjologicznych, odruchów i zaburzeń mięśniowych. Wynik mieści się w granicach od 63 do 0.	wyższy wynik oznacza poprawę funkcjonalności i zmniejszenie nasilenia objawów	[64, 86]
Zmiana nasilenia objawów/ogólnej sprawności w ocenie pacjenta			
PGICS (Patient Global Impression of Change Score)	Zmiana stanu od ostatniej wizyty w ocenie pacjenta: 1 = bardzo znaczne polepszenie; 2 = znaczne polepszenie; 3 = minimalne polepszenie; 4 = brak zmian; 5 = minimalne pogorszenie; 6 = znaczne pogorszenie; 7 = bardzo znaczne pogorszenie	wynik w granicy 1–3 oznacza polepszenie sprawności, natomiast 5–7 pogorszenie sprawności	[66]
VAS (Visual Analogue Scale)	Ocena stopnia nasilenia symptomów przez pacjenta za pomocą wizualnej skali analogowej	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[66]
Skala samooceny codziennych aktywności	Ocena możliwości wykonania 5 codziennych aktywności (wybranych przez pacjenta i badacza na początku badania) w skali 0 (normalne wykonywanie) – 5 (czynność niemożliwa do wykonania)	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[68]
Inne skale			
9-hole peg board test	Ocena sprawności manualnej polegająca na umieszczaniu 9 kroteczków w równomiernie rozmieszczonych otworach. Mierzony jest czas wykonania zadania	wyższy wynik oznacza pogorszenie sprawności	[66, 87]
MRC (Medical Research Council)	Sumaryczna ocena siły 12 ^p grup mięśniowych w skali: 0 = brak widocznego skurczu mięśnia; 1 = widoczny skurcz, ale brak ruchu; 2 = ruch kończyny zgodnie z grawitacją; 3 = ruch niezgodnie z grawitacją w (prawie) pełnym zakresie; 4 = ruch i opór niezgodnie z grawitacją; 5 = normalny ruch. Wynik mieści się w granicy od 60 (normalna siła mięśni) do 0 (całkowity paraliż)	wyższy wynik oznacza większą siłę mięśni	[68, 88]

Skala	Definicja skali / oceniany obszar	Interpretacja	Ref.
NDS (Neurologic Disability Score)	Suma wyników uzyskanych podczas pomiaru: <ul style="list-style-type: none"> siły mięśni dla 26 grup mięśniowych: 0 = normalna; 1 = nieznaczne osłabienie; 2 = średnie osłabienie; 3 = znaczne osłabienie; 4 = paraliż czucia i odruchów we wszystkich kończynach: 0 = normalne; 1 = obniżone; 2 = brak czucia drżenia: 0 = nie występuje; 1 = występuje 	wyższy wynik oznacza pogorszenie ogólnej sprawności i siły mięśni	[65]

a) W nawiasie podano modyfikacje skali zastosowane w badaniu PSGBS 1997 oraz van der Meche 1992.

b) W badaniu Leger 2001 zastosowano zmodyfikowaną skalę MRC, oceniającą 28 grup mięśni. Wynik całkowity zmodyfikowanej skali mieści się w granicy od 0 do 140.

c) W badaniu oceniano wyłącznie niesprawność kończyn górnych.

17.8. Badania wykluczone z analizy

Tabela 59.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Charra 2009 [89]	Metodyka	Badanie nRCT
2.	Cochrane 2009 [90]	Metodyka	Opis badania RCT w populacji MMN. Brak wyników
3.	Comblath 1994 [91]	Typ publikacji	List
4.	Dalakas 2012 [92]	Typ publikacji	Praca pogładowa
5.	Delmont 2006 [93]	Metodyka	Badanie nRCT
6.	DiMario 2005 [94]	Komparator	Porównanie IVIg vs brak leczenia lub IVIg w innym schemacie w terapii GBS
7.	Eftimov 2011 [95]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
8.	Fergusson 2005 [81]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
9.	Goodman 2005 [96]	Inne	Zastosowanie metod bayesowskich w badaniach RCT w populacji GBS
10.	Gurcan 2007 [97]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
11.	Gurses 1995 [98]	Komparator	Porównanie IVIg vs brak leczenia w terapii GBS
12.	Hadden 1998 [99]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania PSGBS 1997. Analiza dotycząca klasyfikacji elektrofizjologicznej podtypów GBS
13.	Hadden 2001 [100]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania PSGBS 1997. Brak punktów końcowych istotnych dla analizy
14.	Hahn 2012 [101]	Inne	Abstrakt do badania włączonego Hahn 2013. Brak dodatkowych wyników.
15.	Harbo 2009 [102]	Komparator	Porównanie IVIg vs Ig w podaniu podskórnym
16.	Harel 2005 [103]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania IVIg w GBS
17.	Haupt 1997 [104]	Interwencja	Niezgodna interwencja (PE vs SA vs SA+IVIg)
18.	Haupt 2000 [105]	Interwencja	Niezgodna interwencja (PE vs SA vs SA+IVIg)
19.	Hosokawa 1998 [106]	Metodyka	Badanie nRCT
20.	Hughes 1997 [107]	Metodyka	Opracowanie wtórne
21.	Hughes 1998 [108]	Typ publikacji	List

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
22.	Hughes 2007 [57]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny
23.	Hughes 2011 [109]	Typ publikacji	Komentarz
24.	Jacobs 2008 [110]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IVIG + metyloprednizolon vs IVIG + PLC)
25.	Kleyweg 1993 [111]	Inne	Abstrakt do włączonego badania van der Meche 1992. Brak dodatkowych wyników.
26.	Kleyweg 1994 [112]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania van der Meche 1992. Brak dodatkowych wyników
27.	Kloss 1994 [113]	Metodyka	Brak wyników
28.	Koningsveld 2001 [114]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IVIG + metyloprednizolon vs IVIG + PLC)
29.	Korinthenberg 2005 [115]	Komparator	Porównanie IVIg vs brak leczenia lub IVIg w innym schemacie w populacji GBS
30.	Koski 2011 [116]	Metodyka	Charakterystyka wyjściowa pacjentów. Brak wyników
31.	Koski 2012 [117]	Inne	Abstrakt do badania włączonego Hahn 2013. Brak dodatkowych wyników
32.	Koski 2013 [118]	Inne	Abstrakt do badania włączonego Hahn 2013. Brak dodatkowych wyników
33.	Kuitwaard 2009 [119]	Metodyka	Badanie nRCT
34.	Leger 2007 [82]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny dotyczący skuteczności IVIg w MMN
35.	Netto 2012 [120]	Metodyka	Badanie nRCT
36.	Nodera 2006 [121]	Inne	Niezgodny cel badania (zastosowanie metody ADCB w diagnostyce MMN)
37.	Nomura 2001 [122]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
38.	Oomes 1996 [123]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania van der Meche 1992, dotycząca wpływu leczenia na uszkodzenia wątroby
39.	Overell 2007 [124]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia zespołu Fishera, BBE i innych schorzeń
40.	PSGBS 1995 [125]	Inne	Abstrakt do włączonego badania PSGBS 1997. Brak dodatkowych wyników
41.	Radhakrishnan 2003 [126]	Metodyka	Ocena wpływu IgG na poziom TNF w osoczu
42.	Raphael 2001 [127]	Interwencja	Porównanie IVIg stosowanego przez 3 dni vs 6 dni u pacjentów z przeciwwskazaniem do PE
43.	Ravasio 1995 [128]	Metodyka	Badanie nRCT
44.	Sheikh 1998 [129]	Metodyka	Badanie dotyczące mechanizmu mimikry molekularnej
45.	Umapathi 2009 [130]	Interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący leczenia immunosupresyjnego i immunomodulującego MMN, z wyłączeniem IVIg
46.	van den Berg 1995 [131]	Inne	Abstrakt do badania włączonego van den Berg 1995. Brak dodatkowych wyników
47.	van den Berg 1997 [132]	Populacja	Pacjenci z LMNS (<i>lower motor neuron syndrome</i>) bez bloku przewodnictwa nerwowego
48.	van den Berg 1998 [85]	Metodyka	<i>Follow-up</i> do włączonego badania van den Berg 1995. Wszyscy pacjenci stosowali IVIg.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
49.	van der Meche 1991 [133]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania van der Meche 1991. Brak dodatkowych wyników
50.	van der Meche 1993 [134]	Typ publikacji	Odpowiedź na list
51.	van Doorn 2010 [135]	Metodyka	Opis protokołu badania
52.	van Doorn 2002 [136]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IVIG + metyloprednizolon vs IVIG + PLC)
53.	van Koningsveld 2004 [137]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IVIG + metyloprednizolon vs IVIG + PLC)
54.	Visser 1998 [138]	Metodyka	Opracowanie wtórne (wyniki z 2 badań)
55.	Visser 1999 [139]	Inne	Publikacja dodatkowa do włączonego badania van der Meche 1992, dotycząca czynników prognostycznych w GBS
56.	Walgaard 2011 [140]	Metodyka	Opis protokołu badania
57.	Wang 2001 [141]	Język publikacji	Publikacja w języku chińskim
58.	Yuki 1993 [142]	Metodyka	Opis przypadku

SA – selektywna adsorpcja.