

# **Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko- szpotawa w obrębie stawu skokowego**

**Analiza efektywności klinicznej**

---



Warszawa  
Grudzień 2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

- B.S.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- M.F.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- T.M.: kierownictwo prac, edycja dokumentu, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Allergan Sp. z o. o. z siedzibą w Warszawie 02-674, ul. Marynarska 15

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>11</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Opis problemu zdrowotnego</b> .....	<b>16</b>
1.1 Populacja .....	16
1.1.1 Definicja .....	16
1.1.2 Etiologia i patogeneza .....	16
1.1.3 Epidemiologia .....	17
1.1.4 Obraz kliniczny .....	29
1.1.5 Rokowanie .....	29
1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka .....	30
1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni .....	30
1.1.6.1.1 Skala Ashwortha .....	30
1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha .....	31
1.1.6.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie .....	31
1.1.6.2.1 Wskaźnik Barthel .....	31
1.1.6.2.2 Skala PDS (Patient Disability Scale) .....	32
1.1.6.3 Skala oceniająca natężenie bólu .....	33
1.1.6.3.1 Skala VAS .....	33
1.1.6.4 Skala oceniająca ruchliwość .....	33
1.1.6.4.1 Skala MI (Motricity Index) .....	33
1.1.6.5 Skale oceniające zakres ruchu .....	33
1.1.6.5.1 Skale ROM (PROM i AROM) .....	33
1.1.6.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności .....	33
1.1.6.6.1 Skala GAS (Global Assessment Scale) .....	33
1.1.7 Leczenie .....	34
1.1.7.1 Postępowanie w spastyczności poudarowej – wytyczne kliniczne .....	35
1.1.7.1.1 European Stroke Organisation (2009) .....	35
1.1.7.1.2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010) .....	36
1.1.7.1.3 National Stroke Foundation Australia (2010) .....	36

---

1.1.7.1.4	Stroke Foundation of New Zealand (2010) .....	36
1.1.7.1.5	Best Practices Writing Group Kanada (2013) .....	37
1.1.7.1.6	The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense USA (2010) 37	
1.1.7.1.7	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012).....	38
1.1.7.2	Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej .....	41
1.1.7.3	Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności .....	42
1.1.7.4	Wytyczne kliniczne zastosowania toksyny botulinowej A w leczeniu spastyczności.....	43
1.1.7.4.1	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) .....	43
1.1.7.4.2	Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009).....	43
1.1.7.4.3	Royal College of Physicians (2009) .....	44
1.1.7.4.4	Prescrire (2007) .....	44
1.1.7.4.5	Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006).....	44
1.1.7.4.6	Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004) .....	44
1.2	Interwencja .....	47
1.2.1	Botox® (toksyna botulinowa typu A) .....	47
1.2.2	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji .....	54
1.2.3	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	54
1.3	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania .....	57
1.4	Oceniane punkty końcowe .....	59
<b>2</b>	<b>Cel pracy .....</b>	<b>61</b>
<b>3</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>62</b>
<b>3.1</b>	<b>Metody poszukiwania badań klinicznych .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Strategia .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Kryteria włączenia do opracowania .....</b>	<b>63</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Kryteria wykluczenia z opracowania .....</b>	<b>64</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Strategia ekstrakcji danych .....</b>	<b>64</b>
<b>3.1.5</b>	<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego i jakości badań.....</b>	<b>65</b>

---

3.2	Strategia analizy badań.....	65
3.2.1	<b>Skuteczność leczenia</b> .....	65
3.2.2	<b>Bezpieczeństwo leczenia</b> .....	65
<b>4</b>	<b>Wyniki przeglądu sytematycznego</b> .....	<b>66</b>
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	66
4.2	Opracowania wtórne .....	69
4.2.1	McIntyre 2012.....	69
4.2.2	Foley 2010 .....	70
4.2.3	Podsumowanie.....	72
<b>5</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>74</b>
5.1	Ocena ryzyka błędu systematycznego .....	74
5.2	Heterogeniczność badań .....	76
5.3	Skuteczność terapii .....	77
5.3.1	Botox® vs Placebo .....	78
5.3.1.1	Ocena funkcji mięśni .....	78
5.3.1.1.1	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) .....	78
5.3.1.1.2	Skala Ashwortha (AS).....	80
5.3.1.1.3	Elektromiografia powierzchniowa (sEMG).....	80
5.3.1.1.4	Częstotliwość skurczy zgłaszana przez pacjenta .....	81
5.3.1.2	Ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym .....	81
5.3.1.2.1	Ocena Fugl-Meyer (FMA) .....	81
5.3.1.2.2	Zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (MBI).....	82
5.3.1.3	Całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego, opiekuna lub lekarza .....	82
5.3.1.3.1	Ciężkość hipertonii .....	82
5.3.1.3.2	Ogólne funkcjonowanie.....	83
5.3.1.4	Ocena zakresu ruchu.....	84
5.3.1.4.1	Aktywny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (AROM) .....	84
5.3.1.5	Analiza chodu.....	84
5.3.1.6	Ocena natężenia bólu.....	86
5.3.2	Botox® vs Fizykoterapia.....	86

---

5.3.2.1	Ocena funkcji mięśni .....	86
5.3.2.1.1	Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS) .....	86
5.3.2.2	Ocena zakresu ruchu.....	87
5.3.2.2.1	Bierny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (PROM) .....	87
5.4	Bezpieczeństwo terapii.....	88
5.4.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	88
5.4.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	89
5.4.3	Poważne zdarzenia niepożądane.....	89
5.4.4	Ból w miejscu iniekcji.....	89
5.4.5	Ból kończyn .....	90
5.4.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach .....	91
<b>6</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>92</b>
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	92
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	95
6.3	Wyniki innych analiz .....	96
6.4	Siła dowodów .....	97
<b>7</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>98</b>
	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>101</b>
	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>103</b>
	<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>104</b>
	<b>Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach</b> <b>107</b>	
	<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne .....</b>	<b>109</b>
	<b>Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>110</b>
	<b>Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań.....</b>	<b>111</b>
	<b>Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes</b> <b>of Health.....</b>	<b>113</b>
	<b>Aneks 10. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....</b>	<b>114</b>
	<b>Aneks 11. Skala Fugl-Meyer (FMA).....</b>	<b>118</b>
	<b>Aneks 12. Gait pattern scale (Physician's Rating Scale) .....</b>	<b>119</b>
	<b>Aneks 13. Skala Likerta .....</b>	<b>120</b>

---



<b>Aneks 14. Clinical Global Impressions Scale (CGI) .....</b>	<b>121</b>
<b>Aneks 15. Wyniki z badania BEST.....</b>	<b>122</b>
<b>Aneks 16. Rodzaje zabiegów fizjoterapeutycznych refundowanych w Polsce .....</b>	<b>125</b>
<b>Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej .....</b>	<b>129</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>133</b>
<b>Spis ilustracji.....</b>	<b>135</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>136</b>



## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AROM	zakres ruchu aktywnego (ang. <i>Active Range-of-Motion</i> )
AS	Skala Ashworth (ang. <i>Ashworth Scale</i> )
AUC	obszar pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i> )
bd	brak danych
BSC	najlepsza dostępna metoda terapii (ang. <i>best supportive care</i> )
BTX-A	Toksyna botulinowa A
CBS	skala obciążenia opiekuna (ang. <i>Carer Burden Scale</i> )
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMG	badanie elektromiograficzne
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FDL	mięsień zginacz palców długi (ang. <i>Flexor Digitorum Longus</i> )
FES	funkcjonalna stymulacja elektryczna (ang. <i>Functional Electrical Stimulation</i> )
FHL	mięsień zginacz palucha długi (ang. <i>Flexor Halucis Longus</i> )
FMA	ocena Fugl-Mayera (ang. <i>Fugl-Meyer Assessment</i> )
GAS	GAS (ang. <i>Global Assessment Scale</i> )
GAS	skala osiągnięcia celu (ang. <i>Goal Attainment Scale</i> )
GL	głowa boczna mięśnia brzuchatego łydki (ang. <i>Gastrocnemius Lateral Head</i> )
GM	głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki (ang. <i>Gastrocnemius Medial Head</i> )
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (ang. <i>Modified Ashworth Scale</i> )
MBI	Zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (ang. <i>Modified Barthel Index Score</i> )
MI	Wskaźnik sprawności motorycznej (ang. <i>Motricity Index</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
p	poziom istotności statystycznej

PEDro	<i>Physiotherapy Evidence Database</i>
PDS	skala niepełnosprawności pacjenta (ang. <i>Patient Disability Scale</i> )
PROM	zakres ruchu biernego (ang. <i>Passive Range-of-Motion</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
ROM	zakres ruchu (ang. <i>Range-of-Motion</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
sEMG	elektromiografia powierzchniowa
TA	mięsień piszczelowy przedni (ang. <i>Tibialis Anterior</i> )
TENS	przezsórną stymulacja nerwów (ang. <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i> )
TP	mięsień piszczelowy tylny (ang. <i>Tibialis Posterior</i> )
US	terapeutyczne ultradźwięki (ang. <i>Therapeutic Ultrasound</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analog Scale</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Analiza problemu

Spastyczność kończyny dolnej powstała w skutek udaru jest stanem nadmiernego napięcia mięśni związanego z ich nieprawidłową reakcją na bodźce, które może przybierać różne postaci. Prowadzi do przykurczów i osłabienia, a w konsekwencji do ograniczenia zależnych od woli ruchów mięśni kończyn dolnych. Według danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Natomiast spastyczność kończyny dolnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 11% do 38%. Obecnie w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania, toksyna botulinowa typu A (Botox®) nie jest refundowana.

W niniejszej analizie klinicznej wnioskowane jest objęcie refundacją preparatu Botox® stosowanego w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego. Warunki refundacji dotyczą objęcia finansowaniem ze środków publicznych preparatu Botox® w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (Botox) [ICD-10 I61, I63, I69]”.

### Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

### Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii preparatem Botox®. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® włączono:

- 3 badania porównujące Botox® z placebo: Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010;
- 1 badanie porównujące Botox® z fizykoterapią (terapeutyczne ultradźwięki i przezskórna stymulacja nerwów): Picelli 2014.

W przypadku trzech badań (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Niniejsze badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Picelli 2014 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność leczenia poudarowej spastyczności kończyny dolnej. W pierwszym, zidentyfikowanym badaniu wtórnym (McIntyre 2012) omówiono jedynie wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, bez syntezy ilościowej. W drugim – Foley 2010, przeprowadzono metaanalizę wyników wyekstrahowanych z badań włączonych do przeglądu, jednak ostateczny wynik metaanalizy dotyczył zarówno badań oceniających skuteczność preparatu Botox® jak i badań oceniających skuteczność preparatu Dysport®.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy, nie przeprowadzono syntezy ilościowej i poszczególne punkty końcowe, oceniane w zakresie skuteczności, dla każdego z badań omówiono oddzielnie.

Na podstawie analizy poszczególnych badań pierwotnych, dla porównania bezpośredniego **toksyny botulinowej typu A z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność preparatu Botox® pod względem większości punktów końcowych, ocenianych w początkowych tygodniach badania (tydzień 4., 6. i 8.). Wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- ocena napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, tydzień 4., 6., 8.;
- poprawa  $\geq 1$  stopień w MAS, tydzień 4., 6., 8.;
- ocena poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki za pomocą elektromiografii powierzchniowej, tydzień 4., 8.;
- ocena sprawności funkcjonalnej pacjenta po udarze za pomocą skali Fugl-Meyer (FMA), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika Barthel'a (MBI), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression (wynik istotny statystycznie (4., 6., i 8. tydzień) na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego odnotowano jedynie w przypadku, gdy ocena była wykonywana przez lekarza);
- analiza chodu, oceniana przez: średnią wartość długości kroku, średnią wartość rytmu, średnią wartość szybkości, 6-minutowy testu chodu, tydzień 8.

Ponadto, wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano również dla następujących punktów końcowych, ocenianych w 12. tygodniu badania:

- ocena napięcia mięśniowego, wyrażona jako zmiana pola pod krzywą (AUC) w stosunku do wartości wyjściowej w MAS;
- ocena napięcia mięśniowego przeprowadzona dla subgrupy pacjentów charakteryzujących się wyjściowym wynikiem w skali AS  $\geq 3$ ;
- ocena nadmiernej aktywności mięśni za pomocą częstotliwości skurczy zgłaszanych przez pacjentów;

- ocena ciężkości hipertonii w 7-punktowej skali Likerta;
- ocena zakresu ruchu za pomocą aktywnego zgięcia grzbietowego w kostce (AROM);
- oceną jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej;
- ocena natężenia bólu za pomocą skali VAS.

W zakresie części punktów końcowych, dla których uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox® w początkowych tygodniach badania (tydzień 4., 6. i 8.) – patrz informacje powyżej), w przypadku oceny dokonywanej w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Wynika to z naturalnego przebiegu toksyna botulinową, której działanie zanika po około 12 tygodniach od podania (stąd konieczność ponownych podań leku).

Na podstawie analizy badania Picelli 2014 dla porównania bezpośredniego **toksyny botulinowej typu A z fizykoterapią**, wyniki testów statystycznych przeprowadzonych przez autorów badania wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® w porównaniu do terapii ultradźwiękami lub przezskórną stymulacją nerwów.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w badaniach stanowiących zestawienie preparatu Botox® z placebo. W zakresie wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

## **Wnioski**

Podsumowując zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®) stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego. W kontekście powyższych wyników można wnioskować, że po 12 tygodniach terapii toksyną botulinową typu A, w celu podtrzymania efektów leczenia, konieczne jest podanie ponownej dawki preparatu Botox®.

## 1 Opis problemu zdrowotnego

### 1.1 Populacja

Poniższy rozdział zawiera opis populacji, w której analizowana interwencja ma być stosowana. Rozdział składa się ze zdefiniowania jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zastosowania analizowanego leku, opisu etiologii i patogenez, epidemiologii, obrazu klinicznego, rozpoznania i diagnostyki, stosowanych obecnie metod leczenia, a także zidentyfikowanych wytycznych klinicznych.

#### 1.1.1 Definicja

Spastyczność kończyny dolnej powstała wskutek udaru jest stanem nadmiernego napięcia mięśni związanego z ich nieprawidłową reakcją na bodźce, które może przybierać różne postaci. Prowadzi do przykurczów i osłabienia, a w konsekwencji do ograniczenia zależnych od woli ruchów mięśni kończyn dolnych.<sup>1,2,6</sup>

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie spowodują zgonu) oraz spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi.<sup>7</sup>

#### 1.1.2 Etiologia i patogenez

Na poziomie klinicznym istnieją dwa główne czynniki przyczyniające się do spastyczności kończyny po uszkodzeniach mózgu i rdzenia kręgowego:<sup>3</sup>

- neurogenny komponent: skurcz nadczynnych mięśni;
- biomechaniczny komponent: usztywnienie i skrócenie mięśni i innych tkanek miękkich.<sup>3</sup>

Gdy spastyczność nie jest leczona powstaje błędne koło, w którym spastyczne skurcze z powodu dystonii w dotkniętych chorobą grupach mięśniowych prowadzą do nieprawidłowej postawy kończyn, co z kolei powoduje skrócenie tkanek miękkich i dalsze biomechaniczne zmiany zajętych mięśni. To z kolei zapobiega wydłużeniu mięśni i utrwala dalszą tonicność.<sup>3</sup>



### **1.1.3 Epidemiologia**

#### **Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej na świecie**

Udar mózgu jest dużym problemem społecznym, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności,<sup>4</sup> a także drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie – w 2004 r. z powodu udaru zmarło ok. 5,7 mln osób.<sup>5</sup> Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia, udaru dozna jedna na sześć osób.<sup>6</sup> Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65. roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn.<sup>7</sup>

Wg danych *American Stroke Association/American Heart Association*, początkowo około 80% wszystkich pacjentów z udarem doświadcza zaburzeń ruchowych przeciwnej kończyny lub kończyn, tj. niedowładu połowicznego. Nieprawidłowe odruchy związane ze spastycznością zostały uznane za główny wyznacznik zaburzeń ruchowych. Najnowsze badania, prowadzone w warunkach klinicznych wykazały, że 39% pacjentów z pierwszym udarem ma spastyczność po 12 miesiącach.<sup>8</sup> Europejski konsensus z 2009 roku<sup>68</sup> wskazuje natomiast, iż występowanie spastyczności wynosi 19% po 3 miesiącach i 38% po 12 miesiącach. Dane Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące populacji zagranicznych wskazują, że spastyczność pojawia się u 18-43% pacjentów po udarze mózgu.<sup>9</sup>

Brak jest jednorodnych danych na temat częstości występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze. Spastyczność wpływa przede wszystkim na staw łokciowy (79% chorych), nadgarstek (66% chorych) i kostkę (66% chorych).<sup>10</sup> W badaniu Watkins 2002 oszacowano, że po 12 miesiącach 17,5% pacjentów ma spastyczność kończyny dolnej, a 67,5% spastyczność kończyny dolnej i górnej.<sup>11</sup>

Ze względu na brak lokalnych danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze, szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została przeprowadzona w oparciu o dane epidemiologiczne z piśmiennictwa dotyczące rozpowszechnienia udarów oraz częstość występowania spastyczności kończyny dolnej.

#### **Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej w Polsce**

##### Zapadalność na udar w Polsce

Wg danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosunkowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.<sup>17, 18, 19</sup> Szczegółowe dane przedstawiono w

poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów.

Tabela 1. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy <sup>17</sup>	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze <sup>18</sup>	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski <sup>19</sup>	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2014 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 89 912. Po odjęciu 3 217 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi **86 695**.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety).<sup>12</sup>

### Rozpowszechnienie udarów w Polsce

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia udarów w Polsce. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2009 roku, notuje się następujące liczby osób z przebytym udarem:

- obecnie: 289,5 tys. (0,9%);
- w przeszłości: 132,8 tys. (0,4%).<sup>13</sup>

Na podstawie danych WHO (2004 r.)<sup>14</sup> można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000) – patrz tabela poniżej. Na podstawie rozpowszechnienia udarów wg WHO i liczebności populacji ogólnej zgodnie z GUS wyliczono liczebność osób z udarem, która wynosi **462 090** łącznie dla obu płci i wszystkich przedziałów wiekowych. Liczba ta jest zbliżona do danych GUS pochodzących z raportu Stan Zdrowia 2009, które wskazują na ok 422 000 osób z obecnym lub przeżytym w przeszłości udarem.

Tabela 2. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.

Przedział wiekowy	Populacja ogólna*		Rozpowszechnienie udarów wg WHO (na 100 000 mieszkańców)		Liczba osób z udarem^	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
25-34	3 136 495	3 044 982	73	53	2 290	1 614
35-44	2 881 933	2 816 753	156	114	4 496	3 211
45-54	2 392 607	2 417 537	1228	661	29 381	15 980
55-64	2 647 198	2 942 094	2877	1523	76 160	44 808
65-74	1 378 731	1 819 105	5569	3584	76 782	65 197
75-84	715 867	1 295 530	6492	4920	46 474	63 740
85+	178 823	485 991	5296	4627	9 470	22 487
SUMA					462 090	

\* Dane dotyczące liczebności populacji ogólnej w poszczególnych przedziałach wiekowych dotyczą 2014 roku i pochodzą z dokumentu Głównego Urzędu Statystycznego: *Rocznik Demograficzny 2015. Warszawa 2015*.<sup>15</sup> ^ Obliczono na podstawie liczebności populacji ogólnej wg GUS z 2014 roku oraz rozpowszechnienia udarów wg WHO.

### Śmiertelność z powodu udaru w Polsce

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Liczba pacjentów	Śmiertelność			
			Pierwszy miesiąc po udarze [%]	Pierwszy kwartał po udarze [%]	Pierwszy rok po udarze [%]	Cały okres badania [%]
Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu <sup>16</sup>	2001-2002	8736	15,2	b.d.	b.d.	b.d.
	2007-2008 <sup>^</sup>	29 265	18,6	25,2	32,9	b.d.
Krakowski Rejestr Udarowy <sup>17</sup>	1999-2000	1096	17,8	28,1	39,7	b.d.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Liczba pacjentów	Śmiertelność			
			Pierwszy miesiąc po udarze [%]	Pierwszy kwartał po udarze [%]	Pierwszy rok po udarze [%]	Cały okres badania [%]
Rejestr chorych z Zabrze <sup>18</sup>	2005-2006	731	18,3	b.d.	b.d.	b.d.
Badanie WHO MONICA dla Polski <sup>19</sup>	1984-1994	2892	13,0*	b.d.	b.d.	44,6

\* Dane dla 14. dnia po udarze za: Wawrzyńczyk 2011.<sup>18</sup> ^ Liczby dla lat 2007-2008 uzyskano w wyniku komunikacji ustnej z dr. hab. Maciejem Niewadą.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane\* dotyczące śmiertelności z powodu udarów z trzech edycji Rejestru Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu.<sup>20</sup> Odsetek zgonów wynosi na podstawie tych danych **od 14,3% do 18,7%**. Średnio 58,3% wszystkich zgonów następuje w ciągu tygodnia od wystąpienia udaru, a średni czas od przyjęcia do szpitala do zgonu wynosi 8,84 dnia.

Tabela 4. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.

Okres objęty badaniem	Liczba badanych pacjentów n	Zgony n (%)	Zgony w ciągu pierwszych 7 dni n (%)	Czas od przyjęcia do zgonu, średnia dni
2001-2002	12 074	2263 (18,7)	1271 (10,5)	9,13
2004-2005	23 020	3297 (14,3)	1883 (8,2)	9,04
2007-2008	29 265	4433 (15,1)	2737 (9,3)	8,35

Dane dotyczące hospitalizacji spowodowanych udarem, które zakończyły się zgonem można odnaleźć również w statystykach Jednorodnych Grup Pacjentów dostępnych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia. Odsetek zgonów spośród wszystkich hospitalizacji spowodowanych udarem mózgu wynosi **16,2%**. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

\* Dane uzyskano przez zsumowanie wartości dla udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

Tabela 5. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2014 roku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizowanych pacjentów*	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem	Odsetek zgonów**
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	44 902	2 207	4,9%
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	21 250	3 273	15,4%
A50 Udar mózgu - leczenie	14 958	8 231	55,0%
A51 Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	5 585	291	5,2%
SUMA	86 695	14 002	16,2%

\* Bez hospitalizacji planowych.\*\* Założenie, że zgony nie wystąpiły wśród pacjentów przyjętych do szpitala w ramach hospitalizacji planowej (odsetki zgonów spośród wszystkich hospitalizowanych pacjentów łącznie z planowymi wynoszą odpowiednio: 4,8%; 14,5%; 52,6%; 5,1% dla grup A48; A49; A50 i A51).

### Epidemiologia spastyczności w Polsce

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny dolnej) po udarze w populacji polskiej. Z tego względu oszacowania oparto na danych z publikacji zagranicznych oraz opiniach ekspertów klinicznych (Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015).

Spastyczność kończyny dolnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 11% do 38%.<sup>21,22,23,24,26,27</sup> Dodatkowo, w pracy Lundstrom 2010<sup>21</sup> pojawia się odbiegający od pozostałych danych odsetek spastyczności wynoszący 4% w ostrej fazie udaru. Szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze.

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
Ostra faza	21%*	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 <sup>8</sup>
Ostra faza	4%*	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 <sup>21</sup>
1 miesiąc	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 <sup>21</sup>
3 miesiące	11%	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 <sup>8</sup>
3 miesiące	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010 <sup>27</sup>
6 miesięcy	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 <sup>21</sup>

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
6 miesięcy	34%**	2010	Niemcy	Urban 2010 <sup>23</sup>
12 miesięcy	38%^	2002	UK	Watkins 2002 <sup>25</sup>
12 miesięcy	22%	2008	Szwecja	Lundstrom 2008 <sup>22</sup>
12 miesięcy	36% <sup>§</sup>	2004	UK	Leathley 2004 <sup>26</sup>
18 miesięcy	20%	2006	Szwecja	Welmer 2010 <sup>27</sup>

\* Lundstrom w swojej pracy odnosi się do różnicy pomiędzy tymi odsetkami, jednak nie znajduje jej uzasadnienia wskazując na podobną metodologię w obu pracach.<sup>28\*\*</sup> U 27% występowała jednocześnie spastyczność dolnej i górnej kończyny, a u 7,1% wyłącznie spastyczność dolnej kończyny. Przedstawiono wynik sumaryczny.^ U 38% pacjentów wystąpiła spastyczność; spośród nich u 18% spastyczność nogi, a u 68% - ręki i nogi.<sup>§</sup> Spastyczność w co najmniej jednym stawie – brak rozróżnienia kończyny górnej i dolnej.

Spastyczność kończyny dolnej jest częstym typem spastyczności – dotyczy ok. 35-85% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność.<sup>8,22,25</sup> Dodatkowo zidentyfikowano dane mówiące, że około 80% spastyczności po udarze dotyczy kończyny dolnej, a w 66% przypadków spastyczność obejmuje mięśnie stawów skokowych.<sup>29</sup>

Spastyczność o stopniu nasilenia  $\geq 2$  pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze.<sup>8,21,25</sup> Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia  $\geq 2$  pkt. w skali MAS.

Odsetek spastyczności (MAS $\geq 2$ pkt.)	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
3% początkowo 4% po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004 <sup>8</sup>
2% po 1 m-cu 8% po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010 <sup>21</sup>
16% po 1,5-3 m-cach 13% po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010 <sup>30</sup>

Ostatnie badania wykazały, że częstość występowania spastyczności górnej i dolnej kończyny nie różni się. Ciężką spastyczność (MAS  $\geq 3$ ) obserwowano natomiast częściej w mięśniach kończyn górnych.<sup>31</sup>

Szacowanie populacji docelowej na podstawie informacji przedstawionych w literaturze

Według projektu programu lekowego (projekt wnioskodawcy) do programu kwalifikuje się pacjentów:

- w wieku  $\geq 18$  roku życia,
- po przebytych niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, udokumentowanym wypisem ze szpitala;
- z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końskoszpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego
- u których występuje brak nasilonych zaburzeń połykania i zaburzeń oddechowych;
- u których na podstawie wywiadu wykluczono ciążę;
- u których wykluczono miastenię i zespół miasteniczny na podstawie wywiadu i badania neurologicznego (wykonanie dodatkowych badań jedynie w uzasadnionych przypadkach);
- u których występuje brak objawów uogólnionego zakażenia;
- u których wyklucza się obecność stanu zapalnego w obrębie planowanego miejsca podania;
- u których wyklucza się utrwalone przykurcze w tkankach miękkich i stawach;

Pośród wymienionych wyżej wskazań w szacunkach populacji docelowej uwzględniono:

- czas od wystąpienia udaru (co najmniej 3 miesiące);
- stopień spastyczności (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego
- objawy uogólnionego zakażenia;
- utrwalone przykurcze;

Pozostałe kryteria, tj. wiek, obecność ciąży, miastenia, konieczność rehabilitacji, stan zapalny w obrębie planowanego miejsca podania oraz nasilone zaburzenia połykania i oddechowe w opinii autorów analizy nie stanowią istotnych kryteriów ograniczających liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Kryterium wieku jest spełnione dla znaczącej większości pacjentów ze względu na epidemiologię udarów, które w znikomym promilu występują w populacji dzieci (wg statystyk JGP w 2014 roku hospitalizowano 44 osób w wieku  $<18$  lat, tj.  $<0,05\%$  ogólnej liczby pacjentów z udarami). Podobnie kryterium ciąży – zakładając, że większość ciąż występuje przed 40 r.ż. oraz biorąc pod uwagę epidemiologię udarów (wg statystyk JGP w 2014 roku hospitalizowano 1258 w wieku 19-40 lat, tj.  $1,4\%$  ogólnej liczby pacjentów z udarami), kryterium to ogranicza populację docelową najwyżej o około  $0,7\%$ . Dodatkowo przeciw kryterium ciąży przemawia fakt, że ciąża, poza tym, że jest stanem wyjątkowo rzadkim wśród pacjentów z udarami (w Stanach Zjednoczonych wskaźnik udarów w populacji pacjentek

w ciąży wynosi około 0,22/1000 ciąż – ekstrapolując te dane na liczbę ciąż w Polsce daje to około 100 pacjentek w ciąży, u których wystąpił udar), jest również stanem przejściowym, nie trwającym dłużej niż 9 miesięcy.<sup>32</sup> Kryterium miastennii, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie miastennii w populacji ogólnej (około 77,7 na milion mieszkańców)<sup>33</sup> oraz rozpowszechnienie udarów (430 tys. – patrz rozdział 2.1.1), może wykluczyć z populacji docelowej nie więcej niż 30 osób. Kryterium stanu zapalnego w miejscu podania jest warunkiem, którego przydatność w szacunkach ogranicza fakt tymczasowości takiego stanu zapalnego. Konieczność rehabilitacji z kolei nie jest kryterium ograniczającym populację, ale warunkującym rozpoczęcie terapii toksyną botulinową. Trudno w oparciu o dane z piśmiennictwa oszacować częstość występowania nasilonych zaburzeń połykania i oddechowych. W różnych publikacjach częstość zaburzeń połykania oceniana jest w szerokim zakresie od 20% do ponad 80% (aneks 1). Należy jednak podkreślić, że zaburzenia połykania i oddychania są charakterystyczne dla wczesnej fazy po udarze (cytowane wcześniej odsetki dotyczą badań wczesnej fazy po udarze) i zwykle ustępują po 2-3 miesiącach od udaru u około 87% pacjentów.<sup>34</sup> Odsetek ciężkich zaburzeń szacowany jest na około 8,5%. Można zatem szacować, że populacja z nasilonymi zaburzeniami połykania lub oddychania wyniesie około <1%.

Poniżej omówiono poszczególne kryteria włączenia do programu lekowego w kontekście wskaźników epidemiologicznych.

W oszacowaniu liczebności populacji uwzględniającym kryterium **czasu od wystąpienia udaru (co najmniej 3 miesiące)** wykorzystano dane dotyczące rozpowszechnienia i zapadalności na udar w Polsce oraz dane dotyczące śmiertelności z powodu udaru w Polsce.

Według danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet – od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosunkowo szerokie zakresy wyników wynikają z różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także z różnic w zakresie lat objętych analizą.<sup>17,18,19</sup> Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów. Liczba nowych zachorowań na udary w oparciu o cytowane wyżej statystyki zapadalności wynosi 49 762 - 75 413.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety), co daje 57 891 nowych zachorowań rocznie.<sup>35</sup>

Tabela 8. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.

Rejestr	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)
---------	------------------	-------------------------------



	Lata objęte badaniem		Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy <sup>17</sup>	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrze <sup>18</sup>	2005-2006	191 247	208	175	191
Badanie WHO MONICA dla Polski <sup>19</sup>	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2014 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 89 912. Po odjęciu 3 217 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi 86 695.

Reasumując, zapadalność na udary mózgu wynosi od 49 762 do 86 695 zachorowań rocznie.  $\frac{3}{4}$  tych przypadków to zachorowania, które w danym roku trwają mniej niż 3 miesiące – od 37 322 do 65 021 zachorowań rocznie.

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) – na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%.<sup>36,37,38,39</sup> Z powyższych danych wynika, że z 49 762 - 86 695 pacjentów z nowym zachorowaniem na udar, w ciągu pierwszego roku umiera 16 372 - 34 418 chorych, z czego 12 540 - 24 361 w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Nakładając te dane na dane dotyczące zapadalności można szacować, że w danym roku liczba nowych zachorowań, których czas trwania nie jest krótszy niż 3 miesiące wynosi 24 781 - 40 660.

Zakładając rozpowszechnienie udarów na poziomie 422 000 - 462 090 osób (patrz rozdział 2.1.1) oraz zapadalność na poziomie 49 762 - 86 695, liczbę chorych z udarem o czasie trwania >1 roku wynosi 335 305 - 412 328. Dodając tę liczbę zachorowań oraz liczbę zachorowań z lat poprzednich, liczba osób z udarem o czasie trwania >3 miesięcy wynosi w Polsce około **360 086 - 452 988**.

**Spastyczność o stopniu nasilenia  $\geq 2$  pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS)** pojawia się u 4–21% pacjentów po udarze.<sup>8,21,25</sup> (patrz rozdział 2.1.1)

**Uogólnione infekcje** są trudnym do weryfikacji epidemiologicznej kryterium wykluczającym pacjentów z możliwości podania toksyny botulinowej. W badaniu Langhorne 2000<sup>40</sup> częstość występowania infekcji była wysoka – patrz tabela poniżej. Ponieważ infekcje mają charakter przejściowy, zatem przyjęto, że kryterium to średnio dotyczy około  $\frac{1}{4}$  pacjentów.

Tabela 9. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.

	1 tydzień	0-6 m-cy	6-18 m-cy	18-30 m-cy
Infekcje układu moczowego	23%	16%	23%	22%
Infekcje układu oddechowego	22%	13%	23%	29%
Inne infekcje	19%	8%	25%	21%

**Utrwalone przykurcze** według danych epidemiologicznych występują u około 13%-22% osób.<sup>41</sup>

Przyjmując założenia przedstawione powyżej, populację pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotała w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego spełniających kryteria włączenia do leczenia oszacowano na około 5530 (610-15880) – patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Szacowanie liczebności populacji docelowej, na podstawie założeń uzyskanych z danych literaturowych.

Liczba pacjentów z udarem	Odsetki pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po przebytych udarach mózgu	Odsetek pacjentów ze spastycznością mięśni w obrębie stawu skokowego	Odsetek pacjentów ze spastycznością o stopniu nasilenia $\geq 2$ pkt.	Odsetek pacjentów z uogólnionymi infekcjami	Odsetek pacjentów z utrwalonymi przykurczami	Liczebność docelowej populacji
360 086 - 452 988	11,0%	66,0%	4,0%	25%	22%	610
	24,5%		12,5%		17,5%	5530
	38,0%		21,0%		13%	15880

### Szacowanie populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów, dotyczące szacowanej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego, każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 11. Opinie ekspertów na temat wielkości populacji docelowej.

Ekspert	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego
[Redacted]	Tyle samo pacjentów, co w przypadku leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej („Nie mamy na razie danych epidemiologicznych na ten temat w Polsce, wg przeglądu piśmiennictwa jest to 30-70%.”)
[Redacted]	1000 – 2000 pacjentów
[Redacted]	2000 pacjentów

Poniżej przedstawiono dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)” – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

Rok	Liczba pacjentów (leki w programie)		
	Poradnia	Oddział	Suma
2015 (I-VI)42	467	392	859
2014 (I-XII)43	254	167	421

Przyjmując wartości przedstawione w tabeli powyżej oraz opinie ekspertów klinicznych, liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego, każdego roku w ramach wnioskowanego programu lekowego można oszacować **na około 1000 pacjentów** (zgodnie ze statystykami NFZ dotyczącymi leczenia poudarowej spastyczności kończyny górnej) co zostało pozytywnie zweryfikowane przez ekspertów

klinicznych w trakcie Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej (Kraków 04.12.2015).\*

#### 1.1.4 Obraz kliniczny

Spastyczność objawia się wzmożonym napięciem mięśniowym lub sztywnością mięśni, wiąże się z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Spastyczność prowadzi do przykurczów i osłabienia mięśni głównie kończyn, a w konsekwencji do ograniczenia ruchów.<sup>1</sup>

Spastyczność nie pojawia się bezpośrednio po udarze, lecz wynika z nerwowo-mięśniowego przeprogramowania przy wygórowanych odruchach, przedłużającym się nadmiernym napięciu mięśni, oraz często wywoływanych nieprawidłowych stereotypach ruchowych.<sup>44</sup>

Klinicznie spastyczność objawia się jako:

- zwiększony opór przy wykonywaniu biernych ruchów kończyn;
- znacznego stopnia nieprawidłowe ruchy w postaci stereotypowych wzorców odruchowych w odpowiedzi na pobudzenie lub poruszenie;
- nieodpowiednie, równoczesne skurcze mięśni antagonistycznych zamiast ich stopniowego, wzajemnego pobudzania;
- niemożność rozłożenia ruchu na poszczególne elementy dla wykonania określonej czynności.<sup>45</sup>

Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyn. W około 35% przypadków niedowładowi towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji.<sup>57</sup>

#### 1.1.5 Rokowanie

Spastyczność kończyny pojawiająca się po udarze mózgu prowadzi do zwiększenia napięcia mięśniowego oraz oporu mięśni ograniczającego ruchomość kończyny dotkniętej schorzeniem. Nieprawidłowe ruchy wywołane przez spastyczność mogą powodować ból.<sup>44</sup> W postaciach nieleczonych może dojść do utrwalenia się przykurczów i nieodwracalnych zmian w postaci zwłóknienia oraz kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także do zaników mięśni,<sup>46</sup> co w efekcie skutkuje ograniczeniem funkcjonalności zadaniowej kończyny zajętej chorobowo.<sup>64</sup>

---

\* Eksperci kliniczni podkreślali, że nie można obecnie precyzyjnie określić liczebności populacji docelowej.

### 1.1.6 Rozpoznanie i diagnostyka

Diagnoza spastyczności jest stawiana na podstawie badania fizykalnego. Dodatkowo, w rozpoznaniu spastyczności oraz ustaleniu stopnia jej zaawansowania stosuje się następujące skale:

- oceniające napięcie mięśni:
  - skalę Ashwortha,
  - zmodyfikowaną skalę Ashwortha,
- oceniające ogólne funkcjonowanie:
  - wskaźnik Barthel (BI, Barthel Index),
  - skalę PDS (Patient Disability Scale),
- oceniające natężenie bólu:
  - skalę VAS,
- oceniające ruchliwość:
  - skalę MI (Motricity Index),
- określające zakres ruchu:
  - zakres ruchu (ROM, Range of Movement):
    - biernego (PROM, Passive Range of Movement),
    - aktywnego (AROM, Active Range of Movement),
- dostarczające całościowej oceny skuteczności:
  - skala GAS (Global Assessment Scale).

Poniżej przedstawiono opisy poszczególnych skal.

#### 1.1.6.1 Skale oceniające napięcie mięśni

##### 1.1.6.1.1 Skala Ashwortha

Skala Ashwortha to pięciostopniowa skala oceny napięcia mięśniowego. Jest to skala najczęściej wykorzystywana przy ocenie napięcia mięśni. Składa się z następujących stopni:<sup>47</sup>

0 – Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.

1 – Niewielkie zwiększenie napięcia powodujące „przytrzymanie” podczas poruszania kończyną w kierunku zgięcia lub wyprostu.

2 – Bardziej zaznaczone zwiększenie napięcia, ale kończyna zgina się lub prostuje z łatwością.

3 – Znaczne zwiększenie napięcia, ruch bierny trudny do wykonania.

4 – Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście.

### 1.1.6.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha

Zmodyfikowana przez Bohannona i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego:<sup>48</sup>

0 – Napięcie prawidłowe lub obniżone.

1 – Nieznaczny wzrost napięcia objawiający się oporem i uwolnieniem lub minimalnym wzrostem napięcia mięśni w końcowej fazie ruchu zginania lub prostowania.

+ 1 – Nieznaczny wzrost w stanie napięcia mięśnia objawiający się oporem i uwolnieniem oraz występujący w drugiej połowie zakresu ruchu w stawie.

2 – Bardziej zaznaczony wzrost napięcia mięśnia przez większą część zakresu ruchu w stawie, ale dotknięta część kończyny daje się łatwo poruszać.

3 – Wyraźny wzrost napięcia mięśnia, ruch bierny trudny do wykonania.

4 – Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście.

### 1.1.6.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie

#### 1.1.6.2.1 Wskaźnik Barthel

Indeks Barthel w skali 0, 5, 10 i 15 punktów służy ocenie zdolności do samoobsługi w zakresie dziesięciu podstawowych czynności: spożywanie posiłków, przechodzenie z łóżka na wózek i z powrotem, higiena osobista (mycie, czesanie się, golenie), korzystanie z toalety, kąpiel, poruszanie się po płaskim terenie, wchodzenie i schodzenie po schodach, ubieranie się łącznie ze sznurowaniem obuwia, kontrola stolca, kontrola pęcherza.<sup>49</sup> Wskaźnik ten jest powszechnie stosowany do oceny funkcjonalnej chorych po udarze mózgu, gdyż pozwala na ocenę zmiany w stanie funkcjonalnym, jest zwarty, prosty w konstrukcji i łatwy w użyciu.<sup>50</sup>

Poszczególne kryteria oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Lp.	Nazwa czynności	Wartość punktowa
1.	Spożywanie posiłków 0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. 10 = samodzielny, niezależny	0 5 10
2.	Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem/ siadanie 0 = nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu 5 = większa pomoc /fizyczna, jedna lub dwie osoby/ może siedzieć 10 = mniejsza pomoc /słowna lub fizyczna 15 = samodzielny	0 5 10 15
3.	Utrzymanie higieny osobistej 0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się	0 5

/z zapewnionymi pomocami/		
4.	Korzystanie z toalety (WC) 0 = zależny 5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam 10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/	0 5 10
5.	Mycie, kąpiel całego ciała 0 = zależny 5 = niezależny /lub pod prysznicem/	0 5
6.	Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/ 0 = nie porusza się lub < 50 m. 5 = niezależny na wózku wliczając zakręty > 50 10 = spaceruje z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby > 50 15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ > 50	0 5 10 15
7.	Wchodzenie i schodzenie po schodach 0 = nie jest w stanie 5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia 10 = samodzielny	0 5 10
8.	Ubieranie się / i rozbieranie/ 0 = zależny 5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy 10 = niezależny / w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/	0 5 10
9.	Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu 0 = nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatywy 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje stolec	0 5 10
10.	Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego 0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje mocz	0 5 10
OGÓŁEM /0-100/		

#### 1.1.6.2.2 Skala PDS (Patient Disability Scale)

Skala niepełnosprawności pacjenta (Patient Disability Scale) składa się z 8 elementów:

- mycie dłoni,
- obcinanie paznokci,
- wkładanie ręki w rękaw,
- mycie się pod pachą,
- mycie okolic łokcia,
- równowaga podczas stania,
- równowaga podczas chodzenia,
- zdolność do wykonywania domowych ćwiczeń fizjoterapeutycznych.



Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności” do „zadanie niemożliwe do wykonania”) – ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak niepełnosprawności, 4 = maksymalna niepełnosprawność).<sup>51</sup>

### **1.1.6.3 Skala oceniająca natężenie bólu**

#### **1.1.6.3.1 Skala VAS**

Skala VAS (Visual Analog Scale) to wizualna skala analogowa 11-stopniowa (od 0 do 10), która służy do oceny bólu. Pacjent zaznacza na skali subiektywne odczucie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 – największy wyobrażalny ból.<sup>52</sup>

### **1.1.6.4 Skala oceniająca ruchliwość**

#### **1.1.6.4.1 Skala MI (Motricity Index)**

Wskaźnik sprawności motorycznej (Motricity Index) stosuje się do pomiaru siły w górnych i dolnych kończynach po udarze. Ważony wynik opiera się na 6-punktowej skali porządkowej Medical Research Council i służy do pomiaru maksymalnej izometrycznej siły mięśni.<sup>53</sup>

0 oznacza brak ruchu, a 5 – normalny ruch.<sup>54</sup>

### **1.1.6.5 Skale oceniające zakres ruchu**

#### **1.1.6.5.1 Skale ROM (PROM i AROM)**

Skale służą do pomiaru zakresu ruchu w stawie skokowym przy użyciu goniometru (miernika kątów). W trakcie pomiaru pacjent przyjmuje pozycję siedzącą, a jego biodra i kolana są ustawione w przybliżeniu pod kątem 90°. <sup>55</sup>

Pomiar ten można zastosować zarówno przy aktywnym ruchu (AROM), jak i biernym rozciąganiu mięśni (PROM).

### **1.1.6.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności**

#### **1.1.6.6.1 Skala GAS (Global Assessment Scale)**

Skala GAS służy do całościowej oceny stanu pacjenta w danym zakresie czasu. Skala oceny wynosi od 1 do 100.<sup>56</sup>

10-0 – ekstremalne upośledzenie (wymagany jest stały nadzór)

20-11 bardzo ciężkie upośledzenie (wymagany jest duży nadzór)

30-21 – ciężkie problemy (brak możliwości funkcjonowania w prawie wszystkich sytuacjach)

40-31 – poważne problemy (duże upośledzenie funkcjonowania na kilku polach i niemożność funkcjonowania na jednym polu)

50-41 – oczywiste problemy (umiarkowane upośledzenie funkcjonowania na większości pól lub ciężkie na jednym polu)

60-51 – pewne zauważalne problemy (na więcej niż jednym polu)

70-61 – pewne problemy (tylko na jednym polu)

80-71 – wystarczające funkcjonowanie (niewielkie upośledzenie)

90-81 – dobre funkcjonowanie

100-91 – bardzo dobre funkcjonowanie.<sup>56</sup>

### 1.1.7 Leczenie

Najważniejszym celem terapii jest uniknięcie spastyczności przez intensywną fizjoterapię i rehabilitację.<sup>57</sup> Oprócz rehabilitacji można także stosować farmakologiczne leczenie wspomagające.

W leczeniu spastyczności kończyn po udarze zastosowanie mają następujące substancje:

- leki doustne:
  - baklofen,
  - tyzanidyna,
  - dantrolen,
  - benzodiazepiny (m.in.: diazepam, klonazepam);
- leki dokanałowe:
  - fenol,
  - baklofen;
- leki miejscowe (w postaci iniekcji domięśniowej):
  - fenol, alkohol,
  - toksyna botulinowa typu A.

### 1.1.7.1 Postępowanie w spastyczności poudarowej – wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w spastyczności poudarowej. Odnaleziono 7 dokumentów: 1 wytyczne ogólnoeuropejskie, 1 polskie wytyczne oraz 5 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w spastyczności poudarowej:

- europejskie wytyczne *European Stroke Organisation* z 2009 roku,
- szkockie wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* z 2010 roku,
- australijskie wytyczne *National Stroke Foundation* z 2010 roku,
- nowozelandzkie wytyczne *Stroke Foundation of New Zealand* z 2010 roku,
- kanadyjskie wytyczne *Best Practices Writing Group* z 2013 roku,
- amerykańskie wytyczne *The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense* z 2010 roku,
- polskie wytyczne opracowane wspólnie przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów z 2012 roku.

Dodatkowo zidentyfikowano wytyczne brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* z 2013 roku, które dotyczą rehabilitacji po udarze, jednak nie odnaleziono w nich bezpośredniego odniesienia do kwestii spastyczności, a jedynie do ograniczonej funkcji kończyny górnej i dolnej. Zaleca się wówczas elektrostymulację (NICE interventional procedure guidance 278: *Functional electrical stimulation for drop foot of central neurological origin*).<sup>58</sup> Należy rozważyć ortezę stawu skokowego u pacjentów, którzy mają trudności z utrzymaniem równowagi po udarze mózgu (potknięcia, przewrócenia) i/lub problemy z kontrolą postawy, co może wpływać na chodzenie. Dodatkowo NICE pracuje nad opublikowaniem wytycznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny dolnej lub górnej. Data publikacji wytycznych nie została podana, a zaawansowane prace nad dokumentem planowane są na 2017 rok.<sup>59</sup>

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 7 zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tabeli 8.

#### 1.1.7.1.1 European Stroke Organisation (2009)

Wg *European Stroke Organisation*, spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia. Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale nie opiera się to na mocnych danych. Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego toksyną botulinową na napięcie mięśni kończyn dolnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane. Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.<sup>60</sup>

#### **1.1.7.1.2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)**

Autorzy szkockich wytycznych z 2010 roku opierając się na danych pochodzących z dostępnych badań klinicznych wskazują, iż nie można wydać jednoznacznej rekomendacji dotyczącej doustnych leków przeciw spastyczności, takich jak tyzanidyna, dantrolen, baklofen, diazepam i gabapentyna. Dostępne badania były heterogenne, co uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy. W badaniach porównujących poszczególne leki doustne z placebo, interwencja była skuteczniejsza od placebo, ale efekt był umiarkowany przy dość powszechnych skutkach ubocznych.<sup>61</sup>

Toksyna botulinowa typu A (Botox®) może być rozważana jako opcja terapeutyczna w celu zmniejszenia spastyczności poudarowej, gdy powoduje ból lub przeszkadza w funkcjonowaniu fizycznym i utrzymaniu higieny ręki. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej.<sup>61</sup>

Dokanałowy baklofen może być efektywny, gdy zawiodły inne opcje terapeutyczne, jednak przed wydaniem rekomendacji potrzeba więcej dowodów klinicznych.<sup>61</sup>

Fenol i alkohol mogą stanowić skuteczne opcje terapeutyczne, ale brak jest dostatecznej ilości dowodów na potwierdzenie tej teorii.<sup>61</sup>

#### **1.1.7.1.3 National Stroke Foundation Australia (2010)**

Nie zaleca się leczenia doustnego, ze względu na jego niekorzystny profil bezpieczeństwa.<sup>62</sup>

Rekomendowane jest leczenie za pomocą toksyny botulinowej typu A, jeżeli spastyczność jest w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego i wiąże się z bólem lub trudnościami w funkcjonowaniu. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej.<sup>62</sup>

Dopuszczalne jest zastosowanie elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback, jednak skuteczność tych metod nie jest w pełni potwierdzona.<sup>62</sup>

#### **1.1.7.1.4 Stroke Foundation of New Zealand (2010)**

Terapia doustna nie jest zalecana, gdyż wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.<sup>63</sup>

Zaleca się zastosowanie toksyny botulinowej typu A, jednak wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do spastyczności poudarowej kończyny dolnej.<sup>63</sup>

Skuteczność terapii przy użyciu elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback nie jest w pełni poparta dowodami klinicznymi.<sup>63</sup>

#### **1.1.7.1.5 Best Practices Writing Group Kanada (2013)**

Uogólniona spastyczność stanowi podstawę do rozpoczęcia leczenia doustnego, w ramach którego zaleca się baklofen i tyzanidynę. W leczeniu doustnym niewskazany jest diazepam (podobnie jak inne benzodiazepiny) ze względu na fakt, iż utrudniają regenerację poudarową.<sup>64</sup>

W przypadku spastyczności zogniskowanej, zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A. Jest ono również zalecane, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie.<sup>64</sup>

Spastyczność i przykurcze kończyny dolnej należy leczyć lub zapobiegać przez stosowanie przeciwskurczowego pozycjonowania, ćwiczeń poprawiających zakres ruchu i/lub rozciągających. Aktualne dowody nie obejmują stosowania szyn.<sup>64</sup>

Toksyna botulinowa może być stosowana w celu zwiększenia zakresu ruchów, poprawy chodu i zmniejszenia bólu u pacjentów z ogniskową i/lub objawową spastycznością. Doustne leki mogą być stosowane w leczeniu spastyczności unieruchamiającej. Tyzanidyna może być stosowana wyłącznie w leczeniu uogólnionej spastyczności unieruchamiającej. Baklofen może być używany jako alternatywa obniżenia kosztów, ale nie został przebadany w tej populacji. Należy unikać stosowania benzodiazepiny, ze względu na uspokajające działania niepożądane, które mogą opóźnić wyzdrowienie.<sup>64</sup>

Obecność spastyczności nie powinna ograniczać korzystania z treningu siłowego kończyny dolnej.<sup>64</sup>

#### **1.1.7.1.6 The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense USA (2010)**

W przypadku rozpoznania niezogniskowanych przykurczy zaleca się wdrożenie terapii doustnej przy użyciu baklofenu lub tyzanidyny. Tyzanidyna jest szczególnie zalecana w przypadku pacjentów leczonych przewlekłe z powodu udaru mózgu. Benzodiazepiny nie są zalecane w terapii spastyczności poudarowej.<sup>65</sup>

W przypadku spastyczności zogniskowanej, zaleca się użycie toksyny botulinowej typu A. Jest ono również zalecane, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Toksyna botulinowa typu A powinna być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem doustnym. Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej.<sup>65</sup>

---

#### 1.1.7.1.7 Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)

Spastyczność i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Mogą ponadto wpływać negatywnie poprzez wywoływanie bólu, utrudnianie właściwej higieny czy też poprzez ograniczanie funkcji. W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się:<sup>66</sup>

- baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dziennie) do 150 mg w warunkach szpitalnych, do 100 mg w warunkach ambulatoryjnych,
- tyzanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; tyzanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym.<sup>66</sup>

W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować toksynę botulinową w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. Toksyna botulinowa umożliwia selektywne wyłączenie nadaktywnych mięśni, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. Najnowsze badania wskazują, że toksyna botulinowa stosowana jako dodatek do programu ćwiczeń u osób po udarze ze spastycznością kończyny górnej może ułatwiać pielęgnację (mycie ręki, obcinanie paznokci) i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamiennych efektów w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo. Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze.<sup>66</sup>

Tabela 13. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne ogólne.

Oceniana interwencja	European Stroke Organisation (2009)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)	National Stroke Foundation (2010)	Stroke Foundation of New Zealand (2010)	Best Practices Writing Group (2013)	The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense (2010)
Toksyna botulinowa typu A	Należy rozważyć podawanie, ale korzyści funkcjonalne płynące z takiego leczenia są niepewne (klasa III, poziom B)	Może być rozważana jako opcja terapeutyczna, gdy spastyczność powoduje ból, utrudnia funkcjonowanie lub higienę	W połączeniu z rehabilitacją i ew. zaopatrzeniem ortotycznym w spastyczności kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból	Rekomendowana, jeżeli spastyczność powoduje ból i utrudnia codzienne funkcjonowanie	Rekomendowana, gdy spastyczność wiąże się z bólem lub trudnościami w codziennym funkcjonowaniu	Zalecana w przypadku spastyczności zogniskowanej, powodującej ból lub trudności w funkcjonowaniu	Zalecana w przypadku spastyczności zogniskowanej
Stymulacja elektryczna/EMG	-	Brak dostatecznych dowodów	-	Dopuszczalne, choć skuteczność nie jest w pełni potwierdzona	Niepoparte w pełni dowodami	-	-
Leczenie doustne	-	Brak jednoznacznej rekomendacji	Stosuje się tyzanidynę – dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym oraz baklofen – w dawkach podzielonych (3–5 razy dz.)	Nierekomendowane ze względu na wysoką częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Nierekomendowane ze względu na duży odsetek zdarzeń niepożądanych	W przypadku uogólnionej spastyczności zaleca się baklofen i tyzanidynę; diazepam niezalecany	W przypadku spastyczności niezogniskowanej zaleca się baklofen i tyzanidynę; nie zaleca się benzodiazepin

Oceniana interwencja	<i>European Stroke Organisation (2009)</i>	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2010)</i>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów (2012)	<i>National Stroke Foundation (2010)</i>	<i>Stroke Foundation of New Zealand (2010)</i>	<i>Best Practices Writing Group (2013)</i>	<i>The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense (2010)</i>
Leczenie dokanałowe	-	Dokanałowy baklofen może być efektywny, jednak potrzeba więcej dowodów	-	-	-	-	-
Inne	-	Fenol, alkohol – potrzeba więcej dowodów na potwierdzenie skuteczności	W przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu	-	-	-	-



Podsumowując, wytyczne kliniczne w dosyć jednolity sposób przedstawiają postępowanie terapeutyczne w spastyczności poudarowej. Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne wskazują na konieczność prowadzenia rehabilitacji, która może być uzupełniona o leczenie farmakologiczne.

Spastyczność można podzielić na dwa podstawowe typy:

- spastyczność niezogniskowana (uogólniona);
- spastyczność zogniskowana (w tym np. w obrębie kończyny dolnej).

Większość wytycznych w przypadku **spastyczności uogólnionej** zaleca terapię doustną. Najczęściej wymieniane substancje, w tym przez polskie wytyczne, to baklofen i tyzanidyna. Diazepam i inne benzodiazepiny nie są zalecane ze względu na opóźnianie regeneracji poudarowej. Niektóre wytyczne (NSF, SFNZ) w ogóle nie zalecają stosowania terapii doustnej ze względu na wysoki odsetek działań niepożądanych, wskazuje się też na brak jednoznacznych dowodów na jej skuteczność (SIGN).

W przypadku **spastyczności ogniskowej** zaleca się przede wszystkim zastosowanie leczenia miejscowego, a najczęściej zalecaną substancją jest toksyna botulinowa typu A. Terapia toksyną botulinową typu A jest też zalecana, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej w skojarzeniu z leczeniem doustnym (VA/DoD).

Wytyczne NSF i SFNZ dopuszczają stosowanie elektrostymulacji i metody EMG, jednak wskazują na brak dostatecznych dowodów popierających skuteczność tych terapii.

Polские wytyczne dopuszczają zastosowanie fenolu i alkoholu, jeśli brak jest dostępu do toksyny botulinowej typu A, a SIGN wskazuje na brak dostatecznych dowodów na skuteczność tych substancji.

Leczenie dooponowe (głównie baklofen) jest zalecane w przypadku bardzo zaawansowanej spastyczności, gdy inne metody nie były skuteczne. SIGN wskazuje na ograniczoność dowodów na skuteczność tej metody.

#### **1.1.7.2 Stan finansowania substancji stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej**

Spośród substancji wymienianych w wytycznych, wyłącznie toksyna botulinowa typu A (preparat Botox®) jest zarejestrowana w leczeniu spastyczności kończyny dolnej (a dokładnie stawu skokowego) po udarze. Żadna inna substancja nie ma rejestracji w tym wskazaniu.

Trzy preparaty toksyny botulinowej typu A są zarejestrowane w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze: Botox®, Dysport® i Xeomin®. Wszystkie wymienione preparaty toksyny botulinowej typu A są refundowane w ramach programu lekowego

„Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.

### 1.1.7.3 Podsumowanie – schemat leczenia spastyczności

Zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych oraz opiniami ekspertów można określić następujący schemat leczenia spastyczności poudarowej (klasyfikacja ze względu na rodzaj i stopień zaawansowania spastyczności):

Tabela 14. Schemat leczenia spastyczności.

Każda spastyczność	
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinezyterapia</li> <li>• Fizykoterapia</li> <li>• Masaże lecznicze</li> <li>• Mobilizacje</li> <li>• Hydroterapia</li> <li>• Terapia zajęciowa</li> </ul>
Spastyczność uogólniona	
Leczenie doustne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baklofen</li> <li>• Tyzanidyna</li> <li>• Benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam)</li> <li>• Tolperizon</li> </ul>
Spastyczność ogniskowa (jedno lub więcej ognisk)	
Leczenie miejscowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa typu A</li> <li>• <i>Fenol</i></li> <li>• <i>Alkohol*</i></li> </ul>
Spastyczność zaawansowana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	
Leczenie dokanałowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baklofen</li> <li>• <i>Fenol</i></li> </ul>
Spastyczność zaawansowana po wyczerpaniu wszystkich innych metod	
Leczenie chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacja neurochirurgiczna</li> <li>• Operacja ortopedyczna</li> </ul>

\* wg Konsultanata Krajowego w dziedzinie neurologii, Pani Prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz, fenol i alkohol nie są stosowane w Polsce ze względu na ryzyko martwicy mięśni i bólu z dysestezjami (AOTM-OT-4351-3/2014, tabela 9).

Spośród powyższych substancji, jedynie Botox® (toksyna botulinowa typu A) jest zarejestrowany w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej (staw skokowy). Żadna z substancji nie jest refundowana w tym wskazaniu.

#### **1.1.7.4 Wytyczne kliniczne zastosowania toksyny botulinowej A w leczeniu spastyczności**

Do chwili obecnej nie zidentyfikowano stanowiska lub wytycznych klinicznych odnoszących się specyficznie do leczenia spastyczności w obrębie kończyny dolnej (publikacja stanowiska ze spotkania Rady Ekspertów dotyczącego możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015, planowane jest na 1 kwartał 2016 roku).

Poniżej przedstawiono wytyczne kliniczne leczenia spastyczności występującej po udarze mózgu przy użyciu toksyny botulinowej typu A.

Zidentyfikowano następujące wytyczne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności.

- wytyczne *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* z 2012 roku,
- zalecenia *Isle of Man Government* z 2012 roku,
- europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych z 2009 roku,
- brytyjskie wytyczne *Royal College of Physicians* z 2009 roku,
- wytyczne *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* z 2009 roku,
- zalecenia *Prescrire* z 2007 roku,
- wytyczne *Neurotoxin Spasticity Consensus Group* z 2006 roku,
- stanowisko interdyscyplinarnej grupy polskich ekspertów z 2004 roku.

##### **1.1.7.4.1 Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012)**

Toksyna botulinowa typu A jest skuteczna w leczeniu ogniskowej i segmentowej spastyczności kończyny górnej, a także kończyny dolnej. Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów przy pomocy toksyny botulinowej typu A. U niektórych pacjentów poprzez zastosowanie toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych.<sup>67</sup>

##### **1.1.7.4.2 Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009)**

Zgodnie z opinią grupy klinicystów z całej Europy, mających doświadczenie w zastosowaniu toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności wskutek nabytego uszkodzenia mózgu, toksyna botulinowa typu A stosowana po udarze mózgu zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia funkcje pasywne. Połączenie z terapią fizyczną wykazuje zwiększenie poprawy funkcjonalnej. Substancja powinna być stosowana jako element

zintegrowanego programu terapii. Aktywność toksyny botulinowej typu A przy powtarzanym stosowaniu utrzymuje się do roku.<sup>68</sup>

#### **1.1.7.4.3 Royal College of Physicians (2009)**

Brytyjski Royal College of Physicians w wytycznych z 2009 roku wskazuje, iż miejscowa, domięśniowa iniekcja toksyny botulinowej typu A jest ustanowionym, dobrze tolerowanym leczeniem ogniskowej spastyczności. Istnieją silne dowody na jej efektywność w leczeniu spastyczności kończyny górnej i dolnej. Dobór odpowiedniej populacji pacjentów oraz określenie jasnych celów, które są osiągalne, realistyczne i mierzalne jest niezbędne do pomyślnego wykorzystania toksyny botulinowej typu A w terapii spastyczności. Typowe cele dla interwencji obejmują m.in. redukcję bólu, poprawę zakresu ruchu kończyn, łatwość pielęgnacji i, w niektórych przypadkach, aktywne wzmocnienie funkcjonalne.<sup>3</sup>

#### **1.1.7.4.4 Prescrire (2007)**

Wskazania toksyny botulinowej typu A zostały rozszerzone o leczenie ogniskowej spastyczności kończyn dolnych lub górnych niezależnie od jej pochodzenia. W spastyczności spowodowanej udarem mózgu, dotyczącej kończyn górnych (9 badań) lub dolnych (4 badań) skuteczność toksyny botulinowej typu A była niezgodna. Wyniki podawane przez praktyków wskazują, że działania niepożądane toksyny botulinowej typu A wydają się umiarkowane i mają charakter przemijający. W praktyce iniekcje toksyny botulinowej typu A są alternatywą po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej. Ilość i jakość dokumentów dostarczonych przez firmy świadczy o tym, że w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychyłano się do preparatu Botox®.<sup>69</sup>

#### **1.1.7.4.5 Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006)**

Zgodnie z zapisami konsensusu, toksyna botulinowa typu A jest zalecana w terapii spastyczności ogniskowanej, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Zastosowanie toksyny botulinowej typu A powinno być połączone z odpowiednio dobraną rehabilitacją.<sup>70</sup>

#### **1.1.7.4.6 Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004)**

Autorzy publikacji składający się ze specjalistów neurologów, rehabilitantów i fizjoterapeutów z różnych ośrodków w Polsce i reprezentujący różne towarzystwa naukowe uznają skuteczność i bezpieczeństwo metody leczenia spastyczności

u dorosłych, jaką jest podawanie toksyny botulinowej typu A, podkreślając jednocześnie, że największe korzyści z leczenia mogą odnieść chorzy ze spastycznością o charakterze ogniskowym, tzn. ograniczoną do wybranych grup mięśniowych, w jak najkrótszym czasie od pojawienia się spastyczności i początku choroby.<sup>71</sup>

Tabela 15. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne dot. toksyny botulinowej A.

<i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012)</i>	Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych (2009)	<i>Prescrire (2007)</i>	Stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów (2004)	<i>Royal College of Physicians (2009)</i>	<i>Neurotoxin Spasticity Consensus Group (2006)</i>
Toksyna botulinowa typu A skuteczna w leczeniu ogniskowej i segmentowej spastyczności kończyny górnej	Toksyna botulinowa typu A stosowana po udarze mózgu zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia funkcje pasywne; powinna być stosowana jako element zintegrowanego programu terapii	Iniekcje toksyny botulinowej typu A jako alternatywa po niepowodzeniu leczenia doustnego w ramach opieki multidyscyplinarnej; w momencie dokonywania wyboru dla pacjentów wcześniej nieleczonych, częściej przychylano się do preparatu Botox®	Zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A, w szczególności u pacjentów ze spastycznością ogniskową, w możliwie najkrótszym czasie od wystąpienia spastyczności	Toksyna botulinowa typu A jako dobrze tolerowane, skuteczne i bezpieczne leczenie spastyczności ogniskowej	Toksyna botulinowa typu A zalecana w spastyczności zogniskowanej, powodującej ból lub trudności w funkcjonowaniu

## 1.2 Interwencja

Poniższy rozdział zawiera opis analizowanej interwencji, a także zidentyfikowanych rekomendacji agencji oceny technologii medycznych z Polski i z innych krajów świata.

### 1.2.1 Botox® (toksyna botulinowa typu A)<sup>72</sup>

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	toksyna botulinowa typu A
Opatentowane nazwy handlowe	Botox®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo M03A X01
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Westport, County Mayo, Irlandia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	09 lipca 1996

#### Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zawierający kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A (900kD): 100 jednostek w fiołce.

#### Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona przez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholin, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5-6 tygodniu po wstrzyknięciu. Działanie produktu zwykle ustępuje w ciągu 12 tygodni po wstrzyknięciu, gdy ponownie będzie utworzone połączenie pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową.

#### Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania preparatu BOTOX® są:

Zaburzenia neurologiczne:

- Ogniskowe przykurcze (spastyczność) związane z dynamiczną deformacją stopy końskoszpotaowej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych.
- Ogniskowe przykurcze nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze.
- Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze.
- Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie.
- Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna).
- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (bóle głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).

#### Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

#### Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta:
  - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła),
  - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”),
  - leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki” o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładziny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

#### **Dawkowanie i sposób podawania**

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u młodszych, dorosłych pacjentów. Należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę w danym wskazaniu. W przypadku wstrzykiwania kolejnych dawek zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego, zachowując w oparciu o wskazania kliniczne możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w



przypadku pacjentów o nietypowej historii w wywiadzie oraz przyjmujących jednocześnie inne leki.

BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu.

Ogólnie obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba miejsc wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. Indywidualne schematy podawania leku powinny być opracowane przez lekarza. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych stężeń produktu.

#### Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze

Rozpuszczony preparat BOTOX® wstrzykuje się przy użyciu jałowych igieł o rozmiarze 25, 27 lub 30 Ga. Długość igły należy dobrać w oparciu o głębokość i umiejscowienie mięśni.

W lokalizacji zajętych mięśni może być przydatna kontrola EMG lub techniki stymulacji nerwów. Dzięki licznym miejscom wstrzyknięcia, uzyskuje się równomierny kontakt produktu BOTOX® z unerwionymi obszarami mięśnia, co jest szczególnie ważne w przypadku większych mięśni.

Zalecana dawka całkowita w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u dorosłych, obejmującej staw skokowy, wynosi 300 jednostek podzielonych pomiędzy 3 mięśnie.

Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX® w leczeniu kończyny dolnej u dorosłych z wyszczególnieniem mięśni:

Mięsień		Całkowita dawka; liczba miejsc
Brzuchaty łydki	Głowa przysrodkowa	75 jednostek; 3 miejsca
	Głowa boczna	75 jednostek; 3 miejsca
Płaszczkowaty		75 jednostek; 3 miejsca
Piszczelowy tylny		75 jednostek; 3 miejsca

Leczenie może być powtórzone po zaniknięciu skutku działania toksyny, jeżeli w opinii lekarza prowadzącego jest to zasadne. Nie należy wstrzykiwać kolejnych dawek przed upływem 12 tygodni.

#### **Przeciwwskazania**

BOTOX® jest przeciwwskazany:

- u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.

W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX® jest przeciwwskazany także:

- u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie leczenia;
- u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu;
- u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego BOTOX® z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących.

Dawkowanie początkowe u pacjentów dotychczas nieleczonych należy rozpocząć od najmniejszej dawki zalecanej w poszczególnych wskazaniach.

Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany.

Donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania. Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia w/w objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znacznie osłabionych. Zasadniczo, badania kliniczne z udziałem produktu leczniczego BOTOX® nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Należy ostrożnie ustalać dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania.

Lekarz powinien decydować o podjęciu leczenia, w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Donoszono o występowaniu zaburzeń połykania również wówczas, gdy produkt podawany był w inne miejsca, niż mięśnie szyi.

U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowomięśniowego, jak myasthenia gravis czy zespół Lamberta-Eatona u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia ruchowa) produkt BOTOX® powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.

Pacjenci z dysfagią i zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem największej ostrożności. Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu.

Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę aby aktywność zwiększać stopniowo.

Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX®.

Obserwowano przypadki odmy związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX® w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolicie wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych.

Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX® wstrzyknięto poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolicę ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie.

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX® w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX® i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńczonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak. Ból i (lub) lęk związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX®, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX® u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).

Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego.

Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX®. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym.

Wytworzone przeciwciała przeciwko toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia poprzez inaktywację tej toksyny. Wyniki niektórych badań sugerują, że do powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX® jest krótki oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być zminimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami.

Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas powtórnego stosowania produktu BOTOX® (dotyczy to wszystkich toksyn botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiolki, przerw między wstrzyknięciami, różnych mięśni do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określana metodą biologiczną.

### **Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego BOTOX® obserwowano u 35% pacjentów z kurczem powiek (blefarospazm), u 28% pacjentów z dystonią szyjną, u 17% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, u 11% pacjentów z nadpotliwością pach, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny powiązanej z udarem oraz u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej powiązanej z udarem. W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej migreny częstość występowania działań

niepożądanych wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 11% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 22% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu w przypadkach nietrzymania moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza działania niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii.

W większości przypadków, działania niepożądane występują w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i mają charakter przejściowy.

W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy lub dłużej. Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej. Zgłaszano również występowanie osłabienia sąsiadujących mięśni i (lub) mięśni oddalonych od miejsca wstrzyknięcia.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, zapalenie, parestezje, niedoczulica, tkliwość, obrzęk, rumień, miejscowe zakażenie, krwawienie i (lub) zasinienie, działania niepożądane związane z samą procedurą wstrzyknięcia. Ból i (lub) lęk związany z igłą mogą doprowadzić do wystąpienia reakcji wazowagalnej, obejmującej przemijające objawowe niedociśnienie i omdlenia.

Po podaniu toksyny botulinowej zgłaszano także przypadki gorączki i objawów grypopodobnych.

#### Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze

Częstotliwość definiowana jest następująco: bardzo często (> 1/10); często (>1/100, <1/10); rzadko (>1/1,000, <1/100); bardzo rzadko (>1/10,000, <1/1,000); sporadycznie (<1/10,000).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęki obwodowe	często

W badaniach klinicznych, w których pacjentów leczono z powodu spastyczności kończyn dolnych, częstość zgonów wynosiła, 5,9% i 5,3%, odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących BOTOX® i w grupie placebo.

Nie obserwowano zmian ogólnego profilu bezpieczeństwa w przypadku kolejnych podań.

### 1.2.2 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu.

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej dotyczące zastosowania produktu leczniczego Botox® (toksyny botulinowej typu A):

- w sprawie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu – stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r. (pozytywne);
- rehabilitacja pacjenta po udarze mózgu ze spastycznością kończyny górnej leczoną podaniem toksyny botulinowej – stanowisko Rady Przejrzystości nr 185/2013 z dnia 9 września 2013 r. (negatywna);
- we wskazaniu: program lekowy „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (ICD-10: I63; I61; I69)” – stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2014 z dnia 12 maja 2014 r. (pozytywne);
- we wskazaniu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)” – stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. (negatywne);
- we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10: N31)” – stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2014 z dnia 5 maja 2014 r. (pozytywne).

### 1.2.3 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania Botoxu (toksyny botulinowej typu A) u pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej w wyniku udaru:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;

- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 5 rekomendacji dla preparatu Botox®, w tym 2 pozytywne rekomendacje. Spośród 3 negatywnych rekomendacji, 2 zostały wydane z przyczyn formalnych (brak dopełnienia formalności związanych z dopuszczeniem produktu do obrotu). Jedyna negatywna rekomendacja (PBAC) opierająca się na argumentach klinicznych została przygotowana w 2008 roku, a więc przed publikacją badania Kaji2010 które stanowi badania rejestracyjne dla preparatu Botox stosowane w spastyczności kończyny dolnej.

Na stronie **All Wales Medicines Strategy Group** odnaleziono negatywną rekomendację z września 2014 r. Toksyna botulinowa typu A (Botox®) nie może być przyjęte do stosowania w ramach NHS w Walii w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyny dolnej, w tym w leczeniu niepełnosprawności stawu skokowego związanych z udarem u dorosłych. Powodem jest brak zgłoszenia dotyczącego produktu w tym wskazaniu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Szkocka agencja **Scottish Medicines Consortium** wydała w czerwcu 2014 r. negatywną opinię dotyczącą stosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyny dolnej, w tym w leczeniu niepełnosprawności stawu skokowego związanej z udarem u dorosłych. Botox® nie jest rekomendowany w ramach NHS w Szkocji, a powodem jest brak zgłoszenia dotyczącego produktu w tym wskazaniu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Na stronie francuskiej **Haute Autorité de Santé** odnaleziono pozytywną rekomendację z 2006 roku dotyczącą stosowania produktu Botox® w leczeniu objawowej spastyczności górnej lub dolnej kończyny (nadaktywność mięśniowa). Agencja rekomendowała umieszczenie leku na liście leków zaakceptowanych do stosowania.

Na stronie **Agency for Healthcare Research and Quality** odnaleziono raport *National Guidelines Clearinghouse* z 2008 roku, w którym wskazano, że w przypadku spastyczności górnej lub dolnej kończyny u dorosłych toksyna botulinowa typu A powinna być dostępna jako opcja terapeutyczna w celu redukcji napięcia mięśniowego i poprawy funkcji

pasywnych (poziom dowodów A), jak również powinna być rozważona w celu poprawy funkcji aktywnych (poziom dowodów B).

Na stronie australijskiej agencji **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** odnaleziono negatywną rekomendację dla preparatu Botox® z października 2008 roku. Australijska agencja nie zaleca stosowanie tej terapii u pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po udarze z powodu niepewnych korzyści klinicznych oraz wysokich kosztów i niepewności oszacowań kosztów-efektywności.

Zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania (Walia)	AWMSG	neg.(formal.)	wrzesień 2014	brak zgłoszenia dotyczącego produktu w tym wskazaniu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
	Wielka Brytania (Szkocja)	SMC	neg.(formal.)	czerwiec 2014	brak zgłoszenia dotyczącego produktu w tym wskazaniu przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
	Francja	HAS	poz.	wrzesień 2006	rekomendacja włączenia preparatu Botox® na listę leków dopuszczonych do stosowania
Ameryka Północna	USA	AHRQ	poz.	maj 2008	wg raportu NGC Botox® w danym wskazaniu powinien być dostępny jako opcja terapeutyczna
Australia i Oceania	Australia	PBAC	neg.	październik 2008	niepewne korzyści kliniczne, wysokie koszty i niepewność oszacowań kosztów-efektywności
Legenda:					
neg. – rekomendacja negatywna; poz. – rekomendacja pozytywna; neg.(formal.) – rekomendacja negatywna z powodów formalnych					



### 1.3 Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych (tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r.\* o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych, technologie opcjonalne, stosowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu obejmują:

- rehabilitację;
- leki przeciwspastyczne podawane doustnie;
- leki przeciwspastyczne podawane dokanałowo w pompie;
- leki podawane miejscowo.

W Analizie weryfikacyjnej AOTM, dotyczącej objęcia refundacją leku Botox® (toksyna botulinowa typ A) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, nie wykazano żadnego sposobu leczenia (technologii medycznej), które w rzeczywistej praktyce może zostać zastąpione przez Botox®. Ekspertcy opiniowali, że wnioskowana technologia nie zastąpi częściowo lub całkowicie innej technologii medycznej i stanowi uzupełnienie dotychczas stosowanego leczenia. Jako najskuteczniejszą metodę leczenia eksperci wskazali rehabilitację lub rehabilitację w skojarzeniu z leczeniem farmakologicznym preparatami toksyny botulinowej typu A.<sup>73</sup> Informacje przedstawione powyżej odnoszą się również do wnioskowanego wskazania.

---

\* **procedura medyczna** – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

Agencja Oceny Technologii Medycznych we Analizie weryfikacyjnej wniosku o objęcie refundacją Leku Dysport® (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69) z dnia 23 sierpnia 2013 powołuje się na opinie ekspertów klinicznych\*, którzy jako obecną praktykę terapeutyczną wskazują rehabilitację medyczną w postaci:

- kinezyterapii;
- fizykoterapii;
- masażu leczniczych;
- mobilizacji;
- hydroterapii;
- terapii zajęciowej.

Obecna praktyka terapeutyczna jest tożsama z postępowaniem zalecanym w wytycznych i rekomendacjach klinicznych i ma zastosowanie zarówno w kończynie górnej, jak i dolnej.

Zgodnie z aktualną praktyką rehabilitacja stanowi podstawę leczenia spastyczności poudarowej i jest dostępna dla pacjentów w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu rehabilitacji leczniczej (warunki zawierania i realizacji umów określone Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.)<sup>74</sup>.

Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej. Najczęściej stosowane substancje z tej grupy to: diazepam (padaczka, drgawki inne niż określone w ChPL), klonazepam (padaczka), tetrazepam, tizanidyna (stwardnienie rozsiane), tolperyzon, baklofen, dantrolen, chlormezanon oraz metokarbamol.<sup>73</sup> Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66), żaden z wyżej wymienionych produktów leczniczych nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.<sup>75</sup> W opinii ekspertów klinicznych (Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015), w poudarowej spastyczności ogniskowej, doustne leki przeciw spastyczne nie stanowią terapii opcjonalnej dla toksyny botulinowej.

Leczenie dokanałowe (najczęściej stosowanym preparatem jest dooponowy baklofen) jest zalecane w przypadku zaawansowanej spastyczności, odpornej na inne formy terapii. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku 1 do Zarządzenie Nr

---

\* Dr hab. n. med. Piotr Majcher Konsultant Wojewódzki w dziedzinie rehabilitacji medycznej (woj. lubelskie), prof. dr hab. Krystyna Książopolska-Orłowska Konsultant Krajowy w dziedzinie rehabilitacji medycznej oraz anonimowy ekspert.

88/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2013 r., pompa baklofenowa jest refundowana w ramach wskazania: leczenie spastyczności odpornej na leczenie farmakologiczne.<sup>76</sup> Ze względu na brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dooponowe stosuje się na innym etapie leczenia niż toksynę botulinową (po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia)), leczenie dokanałowe pompą baklofenową nie stanowi alternatywnej opcji terapeutycznej dla preparatu Botox®.

Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej (w tym w obrębie kończyny dolnej), gdy powoduje ona ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne rekomendują zastosowanie toksyny botulinowej typu A, a wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurochirurgów z 2012 roku wskazują również na możliwość zastosowania dożylniej iniekcji alkoholu lub fenolu wówczas, gdy brak jest możliwości wstrzyknięcia toksyny botulinowej typu A. Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii Prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz (opinia przedstawiona w analizie weryfikacyjnej AOTM), fenol i alkohol nie są stosowane w Polsce ze względu na ryzyko martwicy mięśni i bólu z dysestezjami.<sup>73</sup> Ponadto, ani alkohol, ani fenol nie pojawiają się też w innych wytycznych (jedynie w szkockich wytycznych pojawia się wzmianka o niedostatecznych dowodach na potwierdzenie skuteczności tej terapii). Powyższe argumenty sprawiają, że fenol i alkohol nie stanowią w niniejszej analizie komparatorów dla preparatu Botox®.

Spośród leków stosowanych w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej, jedynie toksyna botulinowa typu A – preparat Botox®, jest zarejestrowana w tym wskazaniu. Pozostałe dostępne preparaty toksyny botulinowej typu A nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu. Żaden lek nie jest w tym wskazaniu refundowany w Polsce.

Podsumowując – mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności ogniskowej oraz zarejestrowane wskazania, komparatorem dla preparatu Botox® w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *Best Supportive Care*) stosowane w warunkach polskich (rehabilitacja) oraz ze względu na brak innych technologii opcjonalnych – placebo.

## 1.4 Oceniane punkty końcowe

W niniejszej analizie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii toksyną botulinową typu A, a także jakość życia pacjentów. Uwzględniono następujące punkty końcowe:

- w zakresie skuteczności:
  - ocena funkcji mięśni objętych spastycznością;
  - ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym;

- całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza;
- ocena zakresu ruchu czynnego i biernego;
- analiza chodu;
- ocena natężenia bólu;
- w zakresie bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane ogółem;
  - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
  - poważne zdarzenia niepożądane;
  - poszczególne zdarzenia niepożądane.

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Botox® (toksyna botulinowa typu A) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.

Tabela 17. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS <math>\geq</math> 2) w obrębie stawu skokowego</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Botox®</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> <li>Najlepsze leczenie opcjonalne stosowane w warunkach polskich</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>W zakresie skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji mięśni objętych spastycznością;</li> <li>ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym;</li> <li>całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza;</li> <li>ocena zakresu ruchu czynnego i biernego;</li> <li>analiza chodu;</li> <li>ocena napięcia bólu.</li> </ul> <p><u>W zakresie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
  - Center for Reviews and Dissemination,
  - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawia Aneks 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 07.12.2015. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawia Aneks 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.F. i B.S.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
  - dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.\*
- Badana interwencja:
  - Botox®.†
- Technologie opcjonalne:
  - placebo;
  - najlepsze leczenie opcjonalne stosowane w warunkach polskich.
- Badane punkty końcowe:
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
    - funkcje mięśni objętych spastycznością;
    - sprawność i aktywność życia codziennego;
    - całościową ocenę efektów terapeutycznych wykonaną przez chorego/opiekuna/lekarza;
    - zakres ruchu czynnego i biernego;
    - analizę chodu;
    - natężenie bólu,
  - bezpieczeństwo leczenia:
    - zdarzenia niepożądane ogółem;
    - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
    - poważne zdarzenia niepożądane;
    - poszczególne zdarzenia niepożądane.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną.

---

\* ze względu na niewielką ilość badań oceniających zastosowanie preparatu Botox® we wnioskowanym wskazaniu, analizowanych publikacji nie ograniczono pod kątem charakterystyki wejściowej populacji tj. badana populacja idealnie odpowiadała populacji przedstawionej w programie lekowym (zwłaszcza pod kątem stopnia spastyczności oraz czasu, jaki upłynął od wystąpienia udaru).

† ze względu na trudności techniczne w podaniu pacjentowi dawki preparatu Botox® idealnie zgodnie z dawką opisaną w ChPL (m.in. ilość podanego preparatu jest ograniczona wielkością obstrzykiwanego mięśnia), analizowanych badań nie ograniczono pod kątem wielkości stosowanej dawki toksyny botulinowej typu A.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego, w których:

- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku systematycznego przeszukiwania w co najmniej dwóch bazach danych.

### 3.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

- Badana populacja:
  - pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;\*
  - populacja chorych ze spastycznością o etiologii innej niż poudarowa lub populacja chorych ze spastycznością o różnej etiologii, ale bez stratyfikacji wyników pod względem przyczyny spastyczności.
- Interwencja i komparator:
  - toksyna botulinowa typu A inna niż Botox®;
  - toksyna botulinowa typu A podawana w obu grupach (badanej i kontrolnej).
- Metodyka badania:
  - opisy przypadków;
  - badania pogłądowe;
  - badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
  - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów;
  - protokoły badań lub publikacje bez wyników pozwalających na analizę ilościową.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane zawarte we włączonych badaniach, a także dane na temat ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.F.) do arkusza kalkulacyjnego (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (B.S.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

---

\* ze względu na niewielką ilość badań oceniających zastosowanie preparatu Botox® we wnioskowanym wskazaniu, analizowanych publikacji nie ograniczono pod kątem charakterystyki wejściowej populacji tj. badana populacja idealnie odpowiadała populacji przedstawionej w programie lekowym (zwłaszcza pod kątem stopnia spastyczności oraz czasu, jaki upłynął od wystąpienia udaru).



### 3.1.5 Ocena ryzyka błędu systematycznego i jakości badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny metodyki prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.F. i B.S.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

## 3.2 Strategia analizy badań

### 3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Ze względu na dużą heterogeniczność raportowanych punktów końcowych, w zakresie skuteczności ograniczono się do opisanie wyników każdego badania. W miarę możliwości, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

### 3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W ramach analizy bezpieczeństwa ekstrahowano wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

## 4 Wyniki przeglądu sytematycznego

### 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A (Botox®) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), przedstawiono w aneksie 9.

W toku przeszukiwań baz danych 344 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 17 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo przeanalizowano publikację Ward 2014, wskazaną przez analityków AOTMiT. Spośród tych prac do analizy włączono 4 opracowania pierwotne, opisujące 4 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® włączono:

- 3 badania porównujące Botox® z placebo (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010);
- 1 badanie porównujące Botox® z fizykoterapią (terapeutyczne ultradźwięki i przezskórna stymulacja nerwów – Picelli 2014).\*

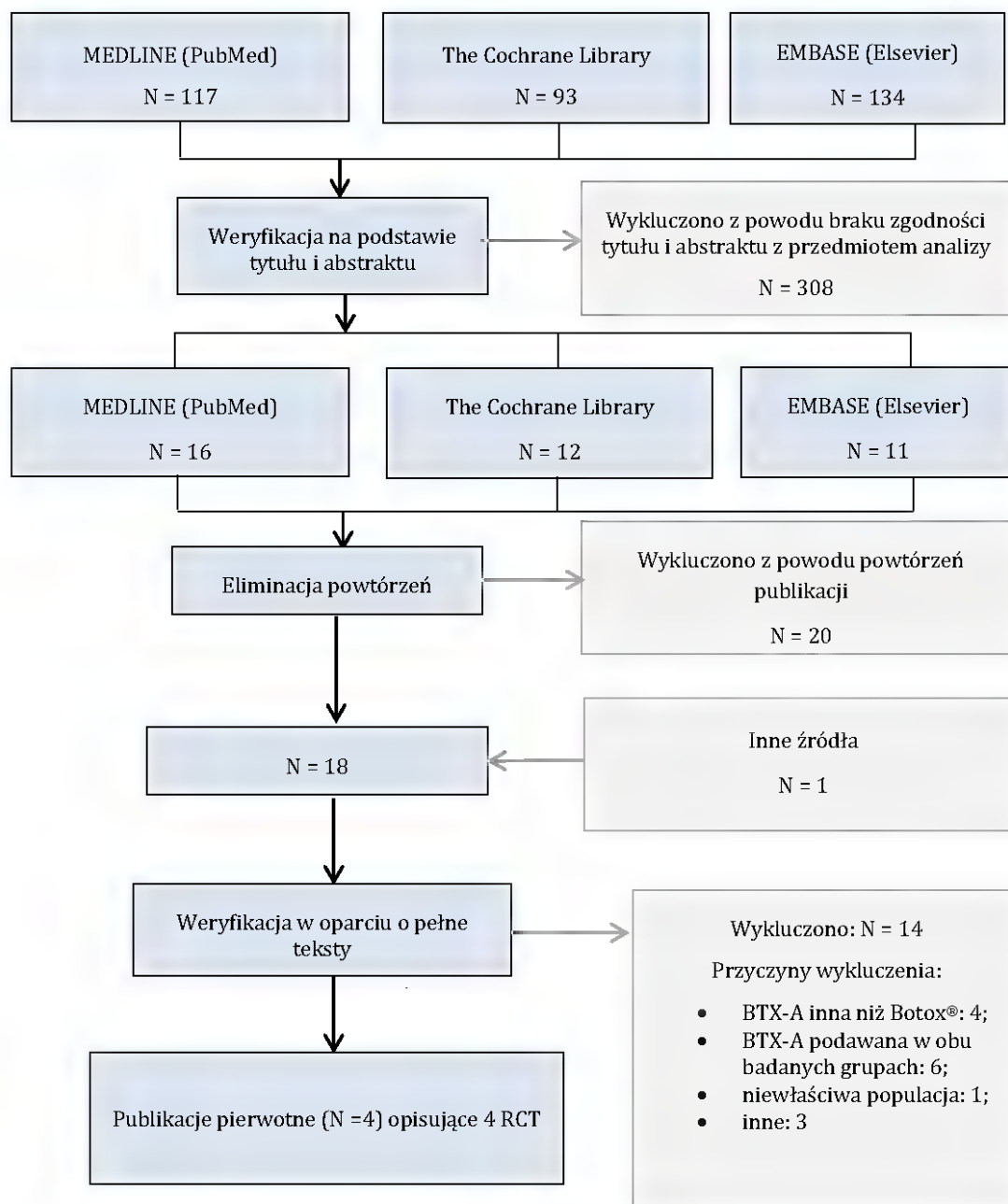
W badaniu Tao 2015 oraz Picelli 2014 pacjenci z obu grup (badanej i kontrolnej) dodatkowo otrzymywali rehabilitację, w badaniu Kaji 2010 wspomniano, że w trakcie badania pacjenci mogli korzystać jednocześnie z rehabilitacji.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

---

\* zarówno przezskórna stymulacja nerwów jak i terapeutyczne ultradźwięki zaliczane są do metod rehabilitacji (fizykoterapia - ultradźwięki, przezskórna stymulacja nerwów – elektrolecznictwo (elektrolecznictwo jest działem fizykoterapii)).

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM.

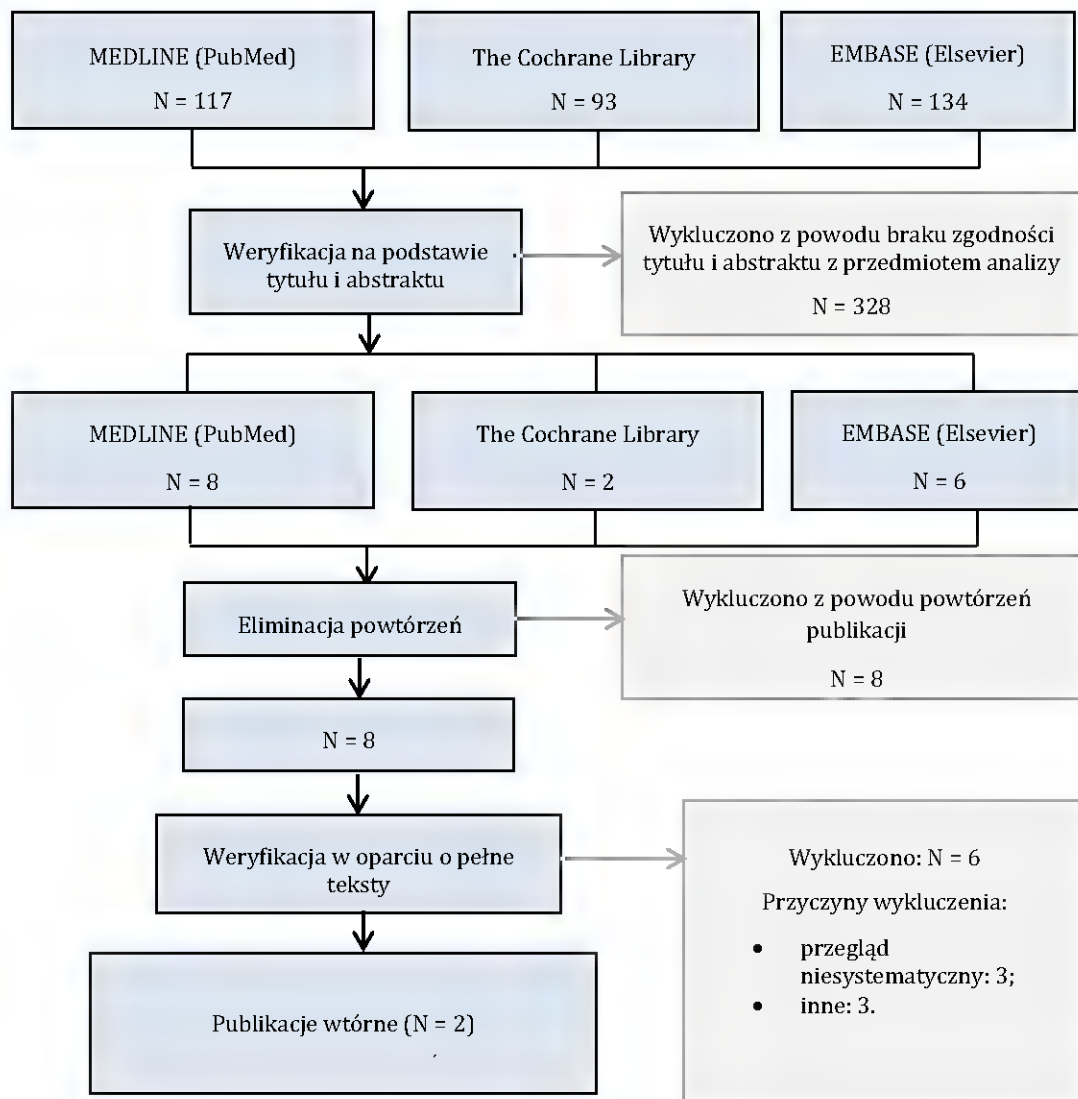


W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 344 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 8 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej

analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do ostatecznej analizy włączono 2 opracowania wtórne.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM.



## 4.2 Opracowania wtórne

Do analizy włączono opracowania wtórne dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końskoszpotawa w obrębie stawu skokowego, w których:

- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania, co najmniej dwóch baz danych.

Łącznie zidentyfikowano 2 opracowania spełniające powyższe kryteria:

- McIntyre 2012;<sup>77</sup>
- Foley 2010.<sup>78</sup>

Zidentyfikowane opracowania wtórne oraz uzyskane w nich najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności leczenia toksyną botulinową typu A (Botox®) przedstawiono poniżej.

### 4.2.1 McIntyre 2012

McIntyre A, Lee T, Janzen S, Mays R, Mehta S, Teasell R. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of Spasticity of the hemiparetic Lower Extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2012 Nov-Dec;19(6):479-90. doi: 10.1310/tsr1906-479.

Przegląd McIntyre 2012 miał na celu ocenę skuteczności różnych interwencji farmakologicznych (w tym toksyny botulinowej typu A), stosowanych w celu zmniejszenia spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebytych udarach. Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, CINAHL, ProQuest, PsychINFO, i Scopus. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 9 publikacji, wśród których 4 odnosiły się do toksyny botulinowej typu A (2 badania oceniały Botox® i 2 Dysport®). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań oceniających preparat Botox®, które zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Ocena w skali PEDro	Kraj	Procedury lecznicze		Główne wyniki uzyskane w badaniu
			Interwencja	Komparator	
Kaji 2010 <sup>79</sup>	9 (doskonała)	Japonia	N=58, Botox® 200 jednostek podawanych w TP, Sol, GM i GL	N = 62, placebo (roztwór soli fizjologicznej) podawany w TP, Sol, GM i GL	wynik istotny statystycznie, na korzyść preparatu Botox®, w zakresie zmniejszenia stopnia spastyczności w skali MAS uzyskano w tygodniu 4., 6. i 8. (p<0,001); w 12. tygodniu odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną i badaną (p<0,240)
Kirazli 1998 <sup>80</sup>	8 (doskonała)	Turcja	N=10, Botox® 400 jednostek podawanych w TP, Sol, GM i GL	N=10, 3 ml 5% fenolu podawanego do włókien nerwowych TP, Sol, GM i GL	wynik istotny statystycznie, na korzyść preparatu Botox®, w zakresie poprawy zgięcia grzbietowego i zmniejszenia stopnia spastyczności w skali AS uzyskano w tygodniu 2. i 4. (p<0,05); w 8. i 12. tygodniu odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną i badaną

PEDro - *Physiotherapy Evidence Database*; TP – mięsień piszczelowy tylny; Sol – mięsień płaszczkowaty; GM – głowa przysrodkowa mięśnia brzuchatego łydki; GL – głowa boczna mięśnia brzuchatego łydki; MAS – zmodyfikowana skala Ashwortha, AS – skala Ashwortha.

Według autorów przeglądu toksyna botulinowa typu A (w porównaniu do placebo lub fenolu) jest skuteczną opcją leczenia w zakresie zmniejszania spastyczności kończyn dolnych u pacjentów po przebytych udarze.

#### 4.2.2 Foley 2010

Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of Spastic equinovarus deformity following stroke with Botulinum Toxin increase Gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1419-27.

Przegląd Foley 2010 miał na celu ocenę skuteczności toksyny botulinowej typu A, stosowanej w leczeniu spastycznej stopy końsko-szpotawej u dorosłych pacjentów po przebytych udarze. Niniejsze badanie wtórne, skupiało się przede wszystkim na ocenie wpływu BTX-A na szybkości chodu u osób dotkniętych powyższym schorzeniem. Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w następujących bazach: Medline, Embase, i rejestr badań klinicznych Cochrane. Dodatkowo ręcznie przeszukano bibliografię badań włączonych do przeglądu. Badania były oceniane przez dwóch niezależnych badaczy. Badacze zidentyfikowali 8 publikacji (5 badań oceniających Botox® i 3 Dysport®). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań oceniających preparat Botox®, które zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Typ badania	Procedury lecznicze		Wyniki
		Interwencja	Komparator	
Hesse 1994 <sup>81</sup>	badanie interwencyjne, pojedyncza grupa	N=12, Botox® 400 jednostek podawanych w TP, Sol, GM, GL + jednoczesna fizjoterapia		prędkość chodu (m/s) na dystansie 10 m, w 8. tygodniu średnia prędkość chodu zwiększyła się z $0,30 \pm 0,15$ vs $0,35 \pm 0,18$ , wynik nieistotny statystycznie
Hesse 1996 <sup>82</sup>	badanie interwencyjne, pojedyncza grupa	N = 12, Botox® 400 jednostek podawanych w TP, Sol, GM, GL		prędkość chodu (m/s) na dystansie 10 m, w 4. tygodniu średnia prędkość chodu zwiększyła się o 33% z $0,29 \pm 0,19$ vs $0,35 \pm 0,21$ , $p < 0,05$
Reiter 1998 <sup>83</sup>	RCT	N=9, Botox® 190-230 jednostek podawanych w 3 z 5 mięśni: TP, Sol, GM, GL, FDL lub FHL	N=9, Botox® 100 jednostek podawanych w TP + taśmy rehabilitacyjne	prędkość chodu (m/s) na dystansie 10 m, grupa kontrolna: w 90. dniu średnia prędkość chodu zwiększyła się z $0,24 \pm 0,05$ do $0,28 \pm 0,07$ , $p=0,182$ grupa badana: w 90. dniu średnia prędkość chodu zwiększyła się z $0,26 \pm 0,10$ do $0,31 \pm 0,14$ , $p=0,333$ brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami
Rousseaux 2005 <sup>84</sup>	badanie interwencyjne, pojedyncza grupa	N=47, Botox® 300 jednostek podawanych w TP, TA, Sol, GM, GL, FDL lub FHL + jednoczesna fizjoterapia		prędkość chodu (m/s) na dystansie 10 m, w 5. miesiącu średnia prędkość chodu ze zwykłym wsparciem poprawiła się od początku badania z $0,48 \pm 0,29$ do $0,54 \pm 0,31$ , $p < 0,05$ ; nie odnotowano wyników istotnych statystycznie w ramach dwóch innych rodzajów chodu (szybki chód ze wsparciem i chód boso bez wsparcia)
Bayram 2006 <sup>85</sup>	RCT	N=6, Botox® 100 jednostek podawanych w TP + FES (30 min x 6x/dzień)	N=6, Botox® 400 jednostek podawanych w TP, Sol, GM, GL	prędkość chodu (m/s) na dystansie 10 m, w 12. tygodniu czas potrzebny do przebycia 10 m nie zwiększył się istotnie statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowej grupa kontrolna: $19,0 \pm 18,5$ vs $17,2 \pm 17,3$ s, $p > 0,05$ ; grupa badana: $22,8 \pm 16,4$ vs $17,3 \pm 10,6$ s, $p > 0,05$ ; brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w 12. tygodniu badania

TP – mięsień piszczelowy tylny; TA - mięsień piszczelowy przedni; Sol – mięsień płaszczkowaty; GM – głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki; GL – głowa boczna mięśnia brzuchatego łydki; FDL – mięsień zginacz palców długi; FHL – mięsień zginacz palucha długi; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; FES – funkcjonalna stymulacja elektryczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki testów statystycznych przeprowadzonych dla badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tabela 20. Statystyki wykonane dla każdego z badań.

Badanie	Hedges's g	Odchylenie standardowe	Zmienność	Dolna granica	Górna granica	Wartość p
Hesse 1994	0,278	0,274	0,075	-0,260	0,816	0,310
Hesse 1996	0,278	0,274	0,075	-0,260	0,816	0,311
Reiter 1998	0,579	0,331	0,109	-0,069	1,226	0,080
Rousseaux 2005	0,196	0,145	0,021	-0,088	0,480	0,175
Bayram 2006	0,080	0,359	0,129	-0,623	0,783	0,823

Według autorów przeglądu toksyna botulinowa typu A stosowana w leczeniu spastycznej stopy końsko-szpotawej u dorosłych pacjentów po przebyłym udarze, przyczynia się do małego, ale statystycznie istotnego wzrostu prędkości chodu (wynik istotny statystycznie uzyskano dla wszystkich badań (badania oceniające Botox® i Dysport®)).

#### 4.2.3 Podsumowanie

Zidentyfikowano 2 opracowania spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Jeden przegląd miał na celu ocenę skuteczności różnych interwencji farmakologicznych (w tym toksyny botulinowej typu A), stosowanych w celu zmniejszenia spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebyłym udarze (McIntyre 2012). Drugi przegląd stanowił ocenę skuteczności toksyny botulinowej typu A, stosowanej w leczeniu spastycznej stopy końsko-szpotawej w populacji pacjentów po przebyłym udarze (Foley 2010).

W pierwszym, zidentyfikowanym badaniu wtórnym omówiono jedynie wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, bez syntezy ilościowej. W drugim – Foley 2010, przeprowadzono metaanalizę wyników wyekstrahowanych z badań włączonych do przeglądu, jednak ostateczny wynik metaanalizy dotyczył zarówno badań oceniających skuteczność preparatu Botox® jak i badań oceniających skuteczność preparatu Dysport®. W żadnym ze zidentyfikowanych przeglądów nie poruszono kwestii analizy bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Botox®). Spośród badań włączonych do przeglądów McIntyre 2012 i Foley 2010, tylko jedno badanie (Kaji 2010) spełniało kryteria włączenie do niniejszej analizy. Pozostałe badania uwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach były badaniami niekontrolowanymi, bądź stanowiły porównanie preparatu Botox® z komparatorami innymi, niż przyjęte w niniejszej analizie (w części badań włączonych do przeglądu Foley 2010, badana interwencja Botox®, była podawana w obu grupach, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej).



Z dostępnych badań wtórnych wynika, że toksyna botulinowa typu A (Botox®) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebytych udarze.

---

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych

### 5.1 Ocena ryzyka błędu systematycznego

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania\*:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

---

\* Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Tao 2015	1	1	1	1	1	5
Picelli 2014	1	1	0	0	1	3
Dunne 2012	1	1	1	1	1	5
Kaji 2010	1	1	1	1	1	5

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

W przypadku trzech badań (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Niniejsze badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Picelli 2014 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji jest spowodowane brakiem podwójnie ślepiej próby (zaślepiiony był tylko badacz, który oceniał wyniki pacjentów w poszczególnych przedziałach czasowych).

## 5.2 Heterogeniczność badań

Heterogeniczność badań włączonych do niniejszej analizy związana jest m.in. z:

- różnorodnością stosowanych dawek preparatu Botox® oraz różnymi miejscami podania leku:<sup>\*</sup>
  - **Tao 2014** – łączna dawka 200 jednostek podawanych w głowę przyśrodkową i boczną mięśnia brzuchatego łydki – 100 jednostek, w mięsień płaszczkowaty – 50 jednostek i w mięsień piszczelowy tylny – 50 jednostek;
  - **Picelli 2014** – łączna dawka 200 jednostek podawanych w głowę przyśrodkową mięśnia brzuchatego łydki – 100 jednostek i w głowę boczną mięśnia brzuchatego łydki – 100 jednostek;
  - **Dunne 2012** – dwie grupy, w których pacjenci otrzymywali Botox®: jedna grupa stosowała łączną dawkę 200, a druga grupa 300 jednostek podawanych odpowiednio w mięsień piszczelowy tylny – 70 lub 100 jednostek, w mięsień płaszczkowaty – 80 lub 125 jednostek, w zginacz długi palców lub w mięsień przyśrodkowy brzuchaty łydki 50 lub 75 jednostek;<sup>†</sup>
  - **Kaji 2010** – łączna dawka 300 jednostek podawanych w głowę przyśrodkową i boczną mięśnia brzuchatego łydki – po 75 jednostek na każdą głowę, w mięsień płaszczkowaty – 75 jednostek i w mięsień piszczelowy tylny – 75 jednostek.
- różnicami w charakterystyce wejściowej populacji:

---

<sup>\*</sup> w badaniu Tao 2015 oraz Picelli 2014 pacjenci z obu grup (badanej i kontrolnej) dodatkowo otrzymywali rehabilitację, w badaniu Kaji 2010 wspomniano, że w trakcie badania pacjenci mogli korzystać jednocześnie z rehabilitacji;

<sup>†</sup> ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych dawką 300 jednostek, a grupą pacjentów stosujących dawkę 200 jednostek, wyniki (zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa) dla obu tych grup przedstawiono łącznie.

- do badania **Tao 2014** kwalifikowano pacjentów ze spastycznością mięśni w skali MAS: 1-1+, do badania Picelli 2014 kwalifikowano pacjentów z wynikiem co najmniej 1+ w MAS, pozostałe badania przeprowadzono w populacji pacjentów ze spastycznością w stopniu umiarkowanym lub wyższym (MAS/AS  $\geq$  2);
- w badaniu **Tao 2014** czas od wystąpienia udaru wynosił około 23-24 dni, przy czym w pozostałych badaniach był on znacznie dłuższy (od około 3 do 6 lat) – patrz aneks 5;
- różnicami czasu trwania badania oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników:
  - **Tao 2014** – 8 tygodni (wyniki oceniane w 4. i 8. tygodniu);
  - **Picelli 2014** – 90 dni (w przybliżeniu 12 tygodni, wyniki oceniane w 2. (15. dzień), 4. (30. dzień), 12. (90. dzień) tygodniu);
  - **Dunne 2012** – 12 tygodni (wyniki oceniane jedynie w 12. tygodniu, co uniemożliwia ocenę skuteczności leczenia oraz dynamiki zmian w czasie między początkiem a końcem badania);
  - **Kaji 2010** – 12 tygodni (wyniki oceniane w 4., 6., 8. i 12. tygodniu).
- odmiennym raportowaniem wyników uniemożliwiającym wykonanie metaanaliz – szczegółowe informacje dotyczące sposobu raportowania wyników w poszczególnych badaniach przedstawiono w rozdziałach poniżej.

### 5.3 Skuteczność terapii

Ze względu na dużą heterogeniczność badań włączonych do niniejszej analizy, poszczególne punkty końcowe, oceniane w zakresie skuteczności, dla każdego z badań omówiono oddzielnie.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności. Skuteczność analizowano w zakresie następujących punktów końcowych:

- ocena funkcji mięśni:
  - zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS);
  - skala Ashwortha (AS);
  - elektromiografia powierzchniowa (sEMG);
  - częstotliwość skurczy zgłaszana przez pacjenta;
- ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym:
  - ocena Fugl-Meyer (FMA);
  - zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (MBI);

- całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza:
  - ciężkość hipertonii w skali Likerta;
  - ogólne funkcjonowanie w skali Clinical Global Impression (CGI);
- ocena zakresu ruchu
  - bierny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (PROM);
  - aktywny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (AROM);
- analiza chodu:
  - długość kroku;
  - rytm;
  - szybkość;
  - 6-minutowy test chodu;
  - jakość chodu;
- ocena natężenie bólu;
  - skala VAS.

### **5.3.1 Botox® vs Placebo**

Do niniejszej analizy włączono 3 badania porównujące Botox® z placebo (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010).

#### **5.3.1.1 Ocena funkcji mięśni**

##### **5.3.1.1.1 Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)**

Ocenę napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha przeprowadzono w badaniach: Tao 2015, Kaji 2010.

W badaniu Tao 2015 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- liczbę pacjentów z danym stopniem spastyczności w MAS w 8. tygodniu.

W ostatnim tygodniu badania odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Liczba pacjentów z danym stopniem spastyczności w MAS w 8. tygodniu – Tao 2015

Stopień spastyczności	0	1	1+	2	3	4	Wartość p
Botox® (N=11)	0	7	3	1	0	0	<0,05
Placebo (N=12)	0	0	3	5	4	0	

W badaniu Kaji 2010 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- zmianę pola pod krzywą (AUC) w stosunku do wartości wyjściowej w MAS (punkt pierwszorzędowy);
- średnią zmianę stopnia spastyczności w MAS w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu,
- odsetki osób reagujących - pacjenci z poprawą o co najmniej 1 stopień w punktacji MAS w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu (informacje przedstawione w ChPL preparatu Botox®).

Zmiana pola pod krzywą w stosunku do wartości wyjściowej w MAS była istotna statystycznie na korzyść preparatu Botox® (pacjenci z grupy leczonej preparatem Botox® po zakończonym leczeniu uzyskali znacznie niższe stopnie spastyczności w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo - różnica pomiędzy wartościami średnimi MAS AUC w grupie badanej i kontrolnej wyniosła -3,428 (95% CI: -5,841; -1,016) p=0,006). W poszczególnych punktach czasowych (4., 6., 8. tydzień), w grupie leczonej preparatem Botox® odnotowano znacznie większy, istotnie statystyczny spadek stopnia spastyczności (w stosunku do wartości początkowej) niż w grupie leczonej placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Średnia zmiana stopnia spastyczności w skali MAS oraz pacjenci z poprawą o co najmniej 1 stopień w punktacji MAS w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu – Kaji 2010.

Tydzień	Botox® (N=58)		Placebo (N=62)		Wartość p
	n	Średnia ±SD	n	Średnia ±SD	
Średnia zmiana stopnia spastyczności w skali MAS w stosunku do wartości wyjściowej					
4.	56	-0,88 ± 0,69	62	-0,43 ± 0,72	< 0,01
6.	-	-0,91 ± 0,73*	-	-0,47 ± (0,71)*	< 0,01
8.	54	-0,82 ± 0,66	61	-0,43 ± 0,68	< 0,01
12.	54	-0,56 ± 0,69	61	-0,40 ± 0,58	0,240
Pacjenci z poprawą o co najmniej 1 stopień w punktacji MAS w stosunku do wartości wyjściowej [%]					

4.	67,9	30,6	< 0,01
6.	68,4	36,1	< 0,01
8.	66,7	32,8	< 0,01
12.	44,4	34,4	0,272

\* dane ze strony clinicaltrials.gov.

### 5.3.1.1.2 Skala Ashwortha (AS)

Ocenę napięcia mięśniowego za pomocą skali Ashwortha przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012.

W badaniu Dunne 2012 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła poprawa  $\geq 1$  stopień w AS w 12. tygodniu (punkt pierwszorzędowy).

W ostatnim tygodniu badania, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych preparatem Botox® a pacjentami przyjmującymi placebo, w zakresie powyższego punktu końcowego (pacjenci ze stopniem spastyczności 2 i 3). Wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego uzyskano dla subgrupy pacjentów, charakteryzujących się wyjściowym wynikiem w AS  $\geq 3$  – patrz tabela poniżej.

Tabela 24. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa  $\geq 1$  stopień w AS w 12. tygodniu – Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
poprawa $\geq 1$ stopień w skali AS	16/54	5/29	0,22
poprawa $\geq 1$ stopień w skali AS, subgrupa pacjentów z wynikiem w skali AS $\geq 3$	14/31	1/17	0,01

### 5.3.1.1.3 Elektromiografia powierzchniowa (sEMG)

Ocenę poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki za pomocą elektromiografii powierzchniowej (sEMG) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015.

W badaniu Tao 2015 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średni poziom aktywności mięśnia brzuchatego łydki w 4. i 8. tygodniu.

W 4. i 8. tygodniu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.



Tabela 25. Średni poziom aktywności mięśnia brzuchatego łydki w 4. i 8. tygodniu [ $\mu$ V] – Tao 2015.

Tydzień	Botox® (N=11)	Placebo (N=12)	Wartość p
	Średnia $\pm$ SD		
4.	15,8 $\pm$ 7,8	26,8 $\pm$ 9,1	< 0,05
8.	14,1 $\pm$ 7,7	-29,9 $\pm$ 8,4	< 0,05

#### 5.3.1.1.4 Częstotliwość skurczy zgłaszana przez pacjenta

Ocenę nadmiernej aktywności mięśni za pomocą częstotliwości skurczy zgłaszanych przez pacjentów przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012.

W badaniu Dunne 2012 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby skurczy w 12. tygodniu (częstotliwość skurczy na początku badania: 4,7  $\pm$  5,7/tydzień).

W ostatnim tygodniu badania, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby skurczy w 12. tygodniu - Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
redukcja liczby skurczy	22/26	4/19	0,01

#### 5.3.1.2 Ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym

##### 5.3.1.2.1 Ocena Fugl-Meyer (FMA)

Ocenę sprawności funkcjonalnej pacjenta po udarze za pomocą skali Fugl-Meyer (FMA) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015.

W badaniu Tao 2015 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średnią wartość punktacji w skali FMA w 4. i 8. tygodniu.

W 8. tygodniu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 27. Średnia wartość punktacji w skali FMA w 4. i 8. tygodniu – Tao 2015.

Tydzień	Botox® (N=11)	Placebo (N=12)	Wartość p
	Średnia ±SD		
4.	25,1 ± 7,5	24,4 ± 5,4	-
8.	29 ± 3,3	27,8 ± 5,5	< 0,05

### 5.3.1.2.2 Zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (MBI)

Ocenę ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika Barthel'a (MBI) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015.

W badaniu Tao 2015 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średnią wartość punktacji w skali MBI w 4. i 8. tygodniu.

W 8. tygodniu odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 28. Średnia wartość punktacji w skali MBI w 0, 4. i 8. tygodniu – Tao 2015.

Tydzień	Botox® (N=11)	Placebo (N=12)	Wartość p
	Średnia ±SD		
4.	44,1 ± 9,8	40,9 ± 11,5	-
8.	65,5 ± 9,5	50,1 ± 11,8	< 0,05

### 5.3.1.3 Całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego, opiekuna lub lekarza

#### 5.3.1.3.1 Ciężkość hipertonii

Ocenę ciężkości hipertonii w 7-punktowej skali Likerta (ocena wykonana przez lekarza) przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012.

W badaniu Dunne 2012 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła poprawa w ocenie stopnia nasilenia hipertonii o  $\geq 1$  punkt w skali Likerta w 12. tygodniu.

W ostatnim tygodniu badania, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja hipertonii  $\geq 1$  punkt w skali Likerta w 12. tygodniu - Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
poprawa $\geq 1$ punkt w skali Likerta	29/54	8/29	0,04

### 5.3.1.3.2 Ogólne funkcjonowanie

Ocenę ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression (CGI) przeprowadzono w badaniu Kaji 2010.

W badaniu Kaji 2010 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średnią zmianę punktacji w skali CGI w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu (ocena przeprowadzona przez pacjenta, lekarza, fizjoterapeutę/terapeutę zajęciowego).

Wynik istotny statystycznie (4., 6. i 8. tydzień) na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego odnotowano jedynie w przypadku, gdy ocena była wykonywana przez lekarza. W pozostałych grupach (ocena przeprowadzona przez pacjenta, fizjoterapeutę/terapeutę zajęciowego) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną – patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Średnia zmiana punktacji w skali CGI w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu – Kaji 2010.

Tydzień	Botox® (N=58)		Placebo (N=62)		Wartość p
	n	Średnia $\pm$ SD	n	Średnia $\pm$ SD	
Lekarz					
4.	56	1,09 $\pm$ 1,25	61	0,64 $\pm$ 1,07	0,048
6.	-	1,21 $\pm$ 1,56*	-	0,66 $\pm$ 1,18*	<0,05**
8.	54	1,13 $\pm$ 1,32	61	0,59 $\pm$ 1,23	0,016
12.	53	0,81 $\pm$ 1,30	61	0,52 $\pm$ 1,27	0,166
Pacjent					
4.	56	0,75 $\pm$ 1,58	61	0,44 $\pm$ 1,76	0,120
6.	-	0,82 $\pm$ 1,85*	-	0,72 $\pm$ 1,98*	>0,05**
8.	54	1,00 $\pm$ 2,03	61	0,70 $\pm$ 1,98	0,281
12.	53	0,49 $\pm$ 1,53	61	0,49 $\pm$ 2,18	0,409
Fizjoterapeuta/terapeuta zajęciowy					

4.	56	0,64 ± 1,27	61	1,07 ± 1,38	0,119
6.	-	0,82 ± 1,55*	-	1,03 ± 1,91*	>0,05**
8.	54	1,04 ± 1,78	61	1,00 ± 1,64	0,589
12.	53	1,02 ± 1,34	61	0,97 ± 1,51	0,600

\* dane ze strony clinicaltrials.gov., \*\* w publikacji Kaji 2010 nie podano dokładnej wartości p w przypadku 6. tygodnia, przy czym zaznaczono, że jedynie w przypadku oceny dokonanej przez lekarza, dla 6. tygodnia wynik był istotny statystycznie (wartość p mieściła się w przedziale 0,016 – 0,048).

### 5.3.1.4 Ocena zakresu ruchu

#### 5.3.1.4.1 Aktywny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (AROM)

Ocenę zakresu ruchu za pomocą aktywnego zgięcia grzbietowego w kostce (AROM) przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012.

W badaniu Dunne 2012 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła poprawa zgięcia grzbietowego  $\geq 5^\circ$  w 12. tygodniu badania.

W ostatnim tygodniu badania, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa zgięcia grzbietowego w kostce  $\geq 5^\circ$  w 12. tygodniu - Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
poprawa zgięcia grzbietowego $\geq 5^\circ$	8/54	1/29	0,03

### 5.3.1.5 Analiza chodu

Analizę chodu przeprowadzono w badaniu Tao 2015, Dunne 2012 i Kaji 2010.

W badaniu Tao 2015 analizę chodu oceniano przez:

- średnią wartość długości kroku;
- średnią wartość rytmu,
- średnią wartość szybkości
- 6-minutowy testu chodu.

W 8. tygodniu odnotowano wyniki istotnie statystyczne na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Analiza chodu w 8. tygodniu – Tao 2015.

Analiza chodu	Botox® (N=11)	Placebo (N=12)	Wartość p
	Średnia ±SD		
długość kroku [cm]	103,8 ± 9,8	69,9 ± 7,7	< 0,05
rytm [krok/min]	82,6 ± 8,1	77,2 ± 5,5	< 0,05
szybkość [cm/s]	112,5 ± 11,5	89,3 ± 17,1	< 0,05
6-minutowy test chodu [m]	398,9 ± 22,7	322,7 ± 37,6	< 0,05

W badaniu Dunne 2012 analizę chodu oceniano przez:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej, ocena w 12. tygodniu.

W ostatnim tygodniu badania, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu – Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
poprawa jakości chodu	17/54	6/29	0,02

W badaniu Kaji 2010 analizę chodu oceniano przez:

- średnią zmianę punktacji w skali oceny chodu (Gait Pattern Cscale);
- średnią zmianę czasu potrzebnego do przebycia dystansu 10 metrów w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu.

W zakresie ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną, a kontrolną – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Analiza chodu w 4., 6., 8. i 12. tygodniu – Kaji 2010.

Tydzień	Botox® (N=58)		Placebo (N=62)		Wartość p
	n	Średnia ±SD	n	Średnia ±SD	
Skala oceny chodu (Gait pattern scale (Physician's Rating Scale))					
4.	54	0,54 ± 1,22	60	0,63 ± 1,45	0,688
6.	Bd*	0,46 ± 1,19*	Bd*	0,72 ± 1,47*	>0,05

8.	54	0,61 ± 1,19	59	0,78 ± 1,81	0,825
12.	53	0,55 ± 1,26	60	0,58 ± 1,57	0,775
Średnia zmiana czasu [s]					
4.	54	-6,10 ± 22,86	61	-7,37 ± 20,78	0,209
6.	Bd*	-7,80 ± 20,57*	Bd*	-8,48 ± 18,08*	>0,05
8.	54	-3,14 ± 35,78	60	-8,19 ± 18,63	0,367
12.	53	-10,14 ± 26,93	61	-8,53 ± 24,71	0,585

\* dane ze strony clinicaltrials.gov., \*\* w publikacji Kaji 2010 nie podano dokładnej wartości p w przypadku 6. tygodnia, zaznaczono jedynie, że w zakresie analizy chodu, wyniki uzyskane w dowolnym punkcie czasowym były nieistotne statystycznie.

### 5.3.1.6 Ocena natężenia bólu

Ocenę natężenia bólu (skala VAS) przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012.

W badaniu Dunne 2012 ocenę natężenia bólu raportowano jako:

- liczbę pacjentów, u których wystąpiła redukcja bólu  $\geq 20\%$  w skali VAS w 12. tygodniu (ocena na początku badania - VAS  $11 \pm 21$  mm).

W ostatnim tygodniu badania, odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja bólu  $\geq 20\%$  w skali VAS – Dunne 2012.

Punkt końcowy	Botox®	Placebo	Wartość p
redukcja bólu $\geq 20\%$ w skali VAS	8/14	1/8	0,02

### 5.3.2 Botox® vs Fizykoterapia

Do niniejszej analizy włączono tylko 1 badanie porównujące Botox® z fizykoterapią (Picelli 2014).

#### 5.3.2.1 Ocena funkcji mięśni

##### 5.3.2.1.1 Zmodyfikowana skala Ashwortha (MAS)

W badaniu Picelli 2014 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średnią wartość stopnia spastyczności w MAS w 15., 30. i 90. dniu (w przybliżeniu 2., 4. i 12. tydzień).

Przeprowadzone testy statystyczne wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® nad grupami kontrolnymi (4., 12. tydzień) – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Średnia wartość stopnia spastyczności w MAS w 2., 4. i 12. tygodniu badania – badanie Picelli 2014.

Tydz.	Botox® (N=10)	US (N=10)	TENS (N=10)	Porównanie grup – testy statystyczne (porównanie w stosunku do wartości wyjściowych)				
	Mediana (IQR)			Grupa	2.-0. tydz.	4.-0. tydz.	12.-0. tydz.	Wartość p*
2.	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (1,3; 2,0)	US vs Botox®	0,081 (0,38)**	0,002 (0,69)**	0,006 (0,60)**	<0,016
4.	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (2,0; 2,0)	TENS vs Botox®	0,648 (0,09)**	0,003 (0,65)**	0,006 (0,60)**	<0,016
12.	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (2,0; 2,8)	2,0 (2,0; 3,0)					

US - terapeutyczne utradźwięki; TENS - przezskórna stymulacja nerwów; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; \* wartość p po korekcie Bonferroniego, wynik istotny statystycznie uzyskano dla porównanie 4.-0 i 12.-0; \*\* porównanie post hoc (test U Manna-Whitneya), wyniki przedstawione w postaci wartości p (wielkość efektu).

### 5.3.2.2 Ocena zakresu ruchu

#### 5.3.2.2.1 Bierny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (PROM)

W badaniu Picelli 2014 niniejszy punkt końcowy raportowano jako:

- średnią wartość zgięcia grzbietowego w kostce w 15., 30. i 90. dniu (w przybliżeniu 2., 4. i 12. tydzień).

Przeprowadzone testy statystyczne wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® nad grupami kontrolnymi (2., 4., 12. tydzień) – patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Średnia wartość zgięcia grzbietowego w kostce w 2., 4. i 12. tygodniu badania – badanie Picelli 2014.

Tydz.	Botox® (N=10)	US (N=10)	TENS (N=10)	Porównanie grup – testy statystyczne (porównanie w stosunku do wartości wyjściowych)				
	Średnia (SD) [°]			Grupa	2.-0. tydz.	4.-0. tydz.	12.-0. tydz.	Wartość p*
2.	-3,0 (8,2)	-3,5 (8,8)	-1,0 (6,6)	US vs Botox®	0,004 (-0,68)**	0,002 (-0,69)**	0,002 (-0,69)**	<0,016
4.	0,5 (8,6)	-1,5 (9,4)	-3,5 (8,5)	TENS vs Botox®	0,001 (-0,76)**	<0,001 (-0,82)**	<0,001 (-0,85)**	<0,016
12.	-1,5 (7,1)	-4,0 (9,4)	-2,5 (6,3)					

US - terapeutyczne ultradźwięki; TENS - przezskórna stymulacja nerwów; \* wartość p po korekcie Bonferroniego, wynik istotny statystycznie uzyskano dla wszystkich porównań; \*\* porównanie post hoc (test U Manna-Whitneya), wyniki przedstawione w postaci wartości p (wielkość efektu)

## 5.4 Bezpieczeństwo terapii

Bezpieczeństwo leczenia analizowano jedynie w badaniach Kaji 2010 i Dunne 2012 (Botox® vs placebo).

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo analizowano w zakresie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- ból w miejscu iniekcji;
- ból kończyn;
- inne zdarzenie niepożądane raportowane w badaniach.

### 5.4.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w badaniu Kaji 2010.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jest porównywalna w grupie pacjentów leczonych preparatem Botox® i w grupie otrzymującej placebo – patrz tabela poniżej.



Tabela 38. Botox® - zdarzenia niepożądane ogółem - 12 tyg. obserwacji.

Badanie	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	58	26 (44,8)	62	27 (43,5)	1,05 (0,51; 2,17)	0,89	-

#### 5.4.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano jedynie w badaniu Kaji 2010.

Częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna pomiędzy chorymi, którym podawano preparat Botox® i chorymi, którzy otrzymali placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Botox® - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - 12 tyg. obserwacji.

Badanie	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	58	7 (12,1)	62	7 (11,3)	1,08 (0,35; 3,29)	0,89	-

#### 5.4.3 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano jedynie w badaniu Kaji 2010.

Częstość raportowanych poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy chorymi, którym podawano preparat Botox® i chorymi, którzy otrzymali placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Botox® - poważne zdarzenia niepożądane - 12 tyg. obserwacji.

Badanie	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	58	5 (8,6)	62	1 (1,6)	5,75 (0,65; 50,83)	0,12	-

#### 5.4.4 Ból w miejscu iniekcji

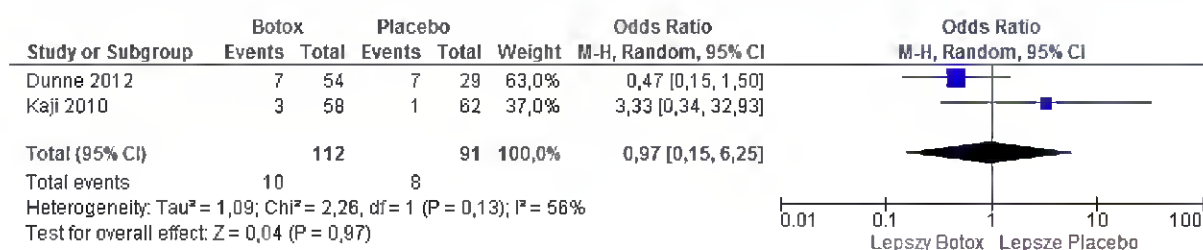
W badaniach Kaji 2010, Dunne 2012 oceniano częstość występowania bólu w miejscu iniekcji. Częstość zgłaszania bólu w miejscu iniekcji była porównywalna w grupie

chorych, którym podawano preparat Botox® i w grupie pacjentów, którzy otrzymali placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Botox® - ból w miejscu iniekcji - 12 tyg. obserwacji.

Badanie	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	58	3 (5,2)	62	1 (1,6)	3,33 (0,34; 32,93)	0,30	-
Dunne 2012	54	7 (13,0)	29	7 (24,1)	0,47 (0,15; 1,50)	0,20	-
Metaanaliza (random model)	112	10 (8,9)	91	8 (8,8)	0,97 (0,15; 6,25)	0,97	-

Rysunek 3. Botox® - ból w miejscu iniekcji – 12-tyg. obserwacja.



#### 5.4.5 Ból kończyn

W badaniu Kaji 2010 oceniano częstość występowania bólu kończyn. Ból kończyn występował z porównywalną częstością w grupie chorych, którym podawano preparat Botox® i w grupie pacjentów, którzy otrzymali placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Botox® - ból kończyn - 12 tyg. obserwacji.

Badanie	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	58	0 (0,0)	62	1 (1,6)	0,35 (0,01; 8,78)	0,52	-

#### 5.4.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach

W tabeli poniżej zamieszczono pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Kaji 2010 i Dunne 2012. Częstość raportowania w obrębie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatu Botox® i placebo.

Tabela 43. Botox® - pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach – 12-tyg. obserwacja.

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Botox®		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Kaji 2010	Ból mięśni	58	3 (5,2)	62	2 (3,2)	1,64 (0,26; 10,16)	0,60	-
	Ból w miejscu podania	58	1 (1,7)	62	0 (0,0)	3,26 (0,13; 81,67)	0,47	-
	Zwichnięcie stawu	58	1 (1,7)	62	0 (0,0)	3,26 (0,13; 81,67)	0,47	-
	Rumień	58	0 (0,0)	62	1 (1,6)	0,35 (0,01; 8,78)	0,52	-
	Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	58	0 (0,0)	62	1 (1,6)	0,35 (0,01; 8,78)	0,52	-
	Tachykardia zatokowa	58	0 (0,0)	62	1 (1,6)	0,35 (0,01; 8,78)	0,52	-
Dunne 2012	Drgawki	54	2 (3,7)	29	2 (6,9)	0,52 (0,07; 3,89)	0,52	-
	Brak koordynacji ruchów	54	2 (3,7)	29	2 (6,9)	0,52 (0,07; 3,89)	0,52	-

## 6 Dyskusja i ograniczenia

### 6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq$  2) w obrębie stawu skokowego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

Do dnia 07.12.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox®: 4 prace opisujące 4 randomizowane badania kliniczne.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® włączono:

- 3 badania porównujące Botox® z placebo (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010);
- 1 badanie porównujące Botox® z fizykoterapią (terapeutyczne ultradźwięki i przezskórna stymulacja nerwów – Picelli 2014).

W przypadku trzech badań (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Niniejsze badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Picelli 2014 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad.

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

- funkcje mięśni objętych spastycznością (AS, MAS, sEMG, częstotliwość skurczy zgłaszana przez pacjenta);
- sprawność i aktywność życia codziennego (skala FMA, MBI);
- całościową ocenę efektów terapeutycznych wykonaną przez chorego/opiekuna/lekarza (ciężkość hipertonii w skali Likerta, ogólne funkcjonowanie w skali CGI);
- zakres ruchu czynnego i biernego (skala PROM, skala AROM);
- analizę chodu (długość kroku, rytm, szybkość, 6-minutowy test chodu, jakość chodu)
- natężenie bólu (skala VAS).

W zakresie bezpieczeństwa oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność leczenia poudarowej spastyczności kończyny dolnej. W pierwszym, zidentyfikowanym badaniu wtórnym (McIntyre 2012) omówiono jedynie wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, bez syntezy ilościowej. W drugim – Foley 2010, przeprowadzono metaanalizę wyników wyekstrahowanych z badań włączonych do przeglądu, jednak ostateczny wynik metaanalizy dotyczył zarówno badań oceniających skuteczność preparatu Botox® jak i badań oceniających skuteczność preparatu Dysport®.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy, nie przeprowadzono syntezy ilościowej i poszczególne punkty końcowe, oceniane w zakresie skuteczności, dla każdego z badań omówiono oddzielnie.

## Skuteczność

### **Botox® vs placebo**

#### Ocena funkcji mięśni

Ocenę napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha przeprowadzono w badaniach: Tao 2015, Kaji 2010. Wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® w prawie wszystkich wyżej wymienionych badaniach uzyskano dla pierwszych tygodni leczenia (tydzień 4., 6., 8.). W przypadku 12. tygodnia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną (wyjątek stanowi zmiana pola pod krzywą (AUC) w stosunku do wartości wyjściowej w MAS, w zakresie tak raportowanego punktu w 12. tygodniu uzyskano istotną statystycznie wyższość preparatu Botox®).

Ocenę napięcia mięśniowego za pomocą skali Ashwortha przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012. W zakresie powyższego punktu dla 12. tygodnia odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną (wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox® uzyskano dla subgrupy pacjentów charakteryzujących się wyjściowym wynikiem w skali AS  $\geq 3$ ).

Ocenę poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki za pomocą elektromiografii powierzchniowej (sEMG) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015. W zakresie powyższego punktu dla 4. i 8. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

Ocenę nadmiernej aktywności mięśni za pomocą częstotliwości skurczy zgłaszanych przez pacjentów przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012. W zakresie powyższego punktu dla 12. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

#### Ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym

Ocenę sprawności funkcjonalnej pacjenta po udarze za pomocą skali Fugl-Meyer (FMA) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015. W zakresie powyższego punktu dla 8. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

Ocenę ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika Barthel'a (MBI) przeprowadzono jedynie w badaniu Tao 2015. W zakresie powyższego punktu dla 8. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

#### Całościowa ocena efektów terapeutycznych wykonana przez chorego/opiekuna/ lekarza

Ocenę ciężkości hipertonii w 7-punktowej skali Likerta (ocena wykonana przez lekarza) przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012. W zakresie powyższego punktu dla 12. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

Ocenę ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression (CGI) przeprowadzono w badaniu Kaji 2010. W badaniu Kaji, wynik istotny statystycznie (6., 4. i 8. tydzień) na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego odnotowano jedynie w przypadku, gdy ocena była wykonywana przez lekarza.

#### Ocena zakresu ruchu

Ocenę zakresu ruchu za pomocą aktywnego zgięcia grzbietowego w kostce (AROM) przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012. W zakresie powyższego punktu dla 12. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

#### Ocena natężenia bólu w skali VAS

Ocenę natężenia bólu za pomocą skali VAS przeprowadzono jedynie w badaniu Dunne 2012. W zakresie powyższego punktu dla 12. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®.

### **Botox® vs fizykoterapia**

#### Ocena funkcji mięśni

W badaniu Picelli 2014 w zakresie oceny napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha (MAS) przeprowadzone testy statystyczne wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® nad grupami kontrolnymi – terapeutycznymi ultradźwiękami i przezskórną stymulacją nerwów (4. i 12. tydzień).

#### Ocena zakresu ruchu

W badaniu Picelli 2014 w zakresie biernego zgięcia grzbietowego w kostce (PROM) przeprowadzone testy statystyczne wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® nad grupami kontrolnymi – terapeutycznymi ultradźwiękami i przezskórną stymulacją nerwów (2., 4. i 12. tydzień).

### **Bezpieczeństwo**

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w badaniach stanowiących zestawienie preparatu Botox® z placebo.

W zakresie wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną (Botox®) a grupą kontrolną (placebo).

## 6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- różnice w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań i kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Powyższe ograniczenie jest związane przede wszystkim z niewielką liczbą badań oceniających stosowanie preparatu Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej (przy rygorystycznym przestrzeganiu kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym, do niniejszej analizy zakwalifikowałoby się niewiele badań);
  - do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci ze spastycznością w stopniu umiarkowanym lub wyższym (MAS  $\geq 2$ ), natomiast do badania Tao 2014 włączano pacjentów ze spastycznością mięśni w skali MAS: 1-1+, do badania Picelli 2014 kwalifikowano pacjentów z wynikiem co najmniej 1+ w MAS;
  - do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci z udarem mózgu, który wystąpił w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem do programu, natomiast w badaniu Tao 2014 czas od wystąpienia udaru wynosił około 23-24 dni;
- dużą heterogeniczność badań związaną m.in. z:
  - różnorodnością stosowanych dawek preparatu Botox® oraz różnymi miejscami podania leku (dawki toksyny botulinowej wahały się od 200 do 400 jednostek);
  - różnicami w charakterystyce wejściowej populacji (m.in. różnice w czasie od wystąpienia udaru oraz różnicami stopnia spastyczności);
  - różnicami czasu trwania badania oraz różnicami punktów czasowych, w których dokonywano oceny wyników (jedno badanie trwało 8 tygodni, pozostałe trwały po 12 tygodni; w badaniu Dunne 2012 wyniki oceniane były tylko w 0 i 12. tygodniu badania, co uniemożliwiło ocenę skuteczności leczenia oraz dynamiki zmian w czasie między początkiem a końcem badania);
  - krótki horyzont badania Tao 2015 (wyniki podane tylko do 8 tygodnia), również można zaliczyć do ograniczeń niniejszej analizy. Badanie Tao 2015

przedstawiało w większości wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox®, natomiast pozostałe badania, wykazały, że niniejsza istotność statystyczna nie utrzymuje się w kolejnych tygodniach (w 12. tygodniu zanikają różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną);

- odmiennym raportowaniem wyników uniemożliwiającym wykonanie metaanaliz;
- niewielką liczebność badanych populacji (jedynym badaniem do którego zakwalifikowano większą liczbę pacjentów było badanie Kaji 20120 – 120 pacjentów, do badania Dunne 2012 zakwalifikowano 54 pacjentów, Picelli 2014 – 30, Tao 2015 - 23);
- niewielką ilość badań, w których raportowano wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii (wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono tylko w dwóch badaniach: Kaji 2010 i Dunne 2012);
- brak danych pozwalających na ocenę skuteczności kolejnych dawek toksyny botulinowej (zgodnie ze schematem dawkowania opisanych w programie lekowym).

### 6.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano 2 opracowania spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Jeden przegląd miał na celu ocenę skuteczności różnych interwencji farmakologicznych (w tym toksyny botulinowej typu A), stosowanych w celu zmniejszenia spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebytych udarze (McIntyre 2012). Drugi przegląd stanowił ocenę skuteczności jedynie samej toksyny botulinowej typu A, stosowanej w leczeniu spastycznej stopy końsko-szpotawej w populacji pacjentów po przebytych udarze (Foley 2010).

W pierwszym, zidentyfikowanym badaniu wtórnym omówiono jedynie wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, bez syntezy ilościowej. W drugim – Foley 2010, przeprowadzono metaanalizę wyników wyekstrahowanych z badań włączonych do przeglądu, jednak ostateczny wynik metaanalizy dotyczył zarówno badań oceniających skuteczność preparatu Botox® jak i badań oceniających skuteczność preparatu Dysport®. W żadnym ze zidentyfikowanych przeglądów nie poruszono kwestii analizy bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (Botox®). Spośród badań włączonych do przeglądów McIntyre 2012 i Foley 2010 tylko jedno badanie (Kaji 2010) spełniało kryteria włączenie do niniejszej analizy. Pozostałe badania uwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach były badaniami niekontrolowanymi, bądź stanowiły porównanie preparatu Botox® z komparatorami innymi, niż przyjęte w niniejszej analizie (w części badań włączonych do przeglądu Foley 2010, badana interwencja Botox®, była podawana w obu grupach, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej).



Z dostępnych badań wtórnych wynika, że toksyna botulinowa typu A (Botox®) stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebytych udarze.

#### **6.4 Siła dowodów**

Siłę dowodów w zakresie oceny skuteczności terapii preparatem Botox® w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do fizykoterapii można ocenić jako umiarkowaną, na co wpływa przede wszystkim niewielka liczebność badanej populacji, oraz znaczna heterogenność badań, a przede wszystkim heterogeniczność ocenianych punktów końcowych, co uniemożliwia syntezę ilościową wyników dotyczących skuteczności. Siłę dowodów w zakresie oceny bezpieczeństwa terapii preparatem Botox® w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do fizykoterapii można ocenić jako umiarkowaną, na co wpływa przede wszystkim niewielka liczebność badanej populacji, przy czym należy podkreślić, że ze względu na charakter leczenia (podania miejscowe) nie należy oczekiwać innego profilu bezpieczeństwa w porównaniu do refundowanych obecnie wskazań dla toksyny botulinowej.

## 7 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania toksyny botulinowej typu A (Botox®) w terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha – MAS  $\geq 2$ ) w obrębie stawu skokowego.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery randomizowane, kontrolowane badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii preparatem Botox®. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Botox® włączono:

- 3 badania porównujące Botox® z placebo (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010);
- 1 badanie porównujące Botox® z fizykoterapią (terapeutyczne ultradźwięki i przezskórna stymulacja nerwów – Picelli 2014).

W przypadku trzech badań (Tao 2015, Dunne 2012, Kaji 2010) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Niniejsze badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Picelli 2014 oceniono jako umiarkowane – uzyskało ono 3 punkty w skali Jadad.

W toku przeszukiwań odnaleziono ponadto dwa przeglądy systematyczne, w których opisywano skuteczność leczenia poudarowej spastyczności kończyny dolnej. W pierwszym, zidentyfikowanym badaniu wtórnym (McIntyre 2012) omówiono jedynie wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach, bez syntezy ilościowej. W drugim – Foley 2010, przeprowadzono metaanalizę wyników wyekstrahowanych z badań włączonych do przeglądu, jednak ostateczny wynik metaanalizy dotyczył zarówno badań oceniających skuteczność preparatu Botox® jak i badań oceniających skuteczność preparatu Dysport®.

Ze względu na dużą heterogeniczność badań pierwotnych włączonych do niniejszej analizy, nie przeprowadzono syntezy ilościowej i poszczególne punkty końcowe, oceniane w zakresie skuteczności, dla każdego z badań omówiono oddzielnie.

Na podstawie analizy poszczególnych badań pierwotnych, dla porównania bezpośredniego **toksyny botulinowej typu A z placebo** stwierdzono wyższą skuteczność preparatu Botox® pod względem większości punktów końcowych, ocenianych w początkowych tygodniach badania (tydzień 4., 6. i 8.). Wynik istotny statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano dla następujących punktów końcowych:

- ocena napięcia mięśniowego za pomocą zmodyfikowanej skali Ashwortha, tydzień 4., 6., 8.;
- poprawa  $\geq 1$  stopień w MAS, tydzień 4., 6., 8.;
- ocena poziomu spastyczności mięśnia brzuchatego łydki za pomocą elektromiografii powierzchniowej, tydzień 4., 8.;

- ocena sprawności funkcjonalnej pacjenta po udarze za pomocą skali Fugl-Meyer (FMA), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą zmodyfikowanego wskaźnika Barthel'a (MBI), tydzień 8.;
- ocena ogólnego funkcjonowania pacjenta za pomocą skali Clinical Global Impression (wynik istotny statystycznie (4., 6., i 8. tydzień) na korzyść preparatu Botox® w zakresie powyższego punktu końcowego odnotowano jedynie w przypadku, gdy ocena była wykonywana przez lekarza);
- analiza chodu, oceniana przez: średnią wartość długości kroku, średnią wartość rytmu, średnią wartość szybkości, 6-minutowy testu chodu, tydzień 8.

Ponadto, wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox®, uzyskano również dla następujących punktów końcowych, ocenianych w 12. tygodniu badania:

- ocena napięcia mięśniowego, wyrażona jako zmiana pola pod krzywą (AUC) w stosunku do wartości wyjściowej w MAS;
- ocena napięcia mięśniowego przeprowadzona dla subgrupy pacjentów charakteryzujących się wyjściowym wynikiem w skali AS  $\geq 3$ ;
- ocena nadmiernej aktywności mięśni za pomocą częstotliwości skurczy zgłaszanych przez pacjentów;
- ocena ciężkości hipertonii w 7-punktowej skali Likerta;
- ocena zakresu ruchu za pomocą aktywnego zgięcia grzbietowego w kostce (AROM);
- ocena jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej;
- ocena natężenia bólu za pomocą skali VAS.

W zakresie pozostałych punktów końcowych (dla których uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść preparatu Botox® w początkowych tygodniach badania (tydzień 4., 6. i 8.) – patrz informacje powyżej), w przypadku oceny dokonywanej w 12. tygodniu, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Na podstawie analizy badania Picelli 2014 dla porównania bezpośredniego **toksyny botulinowej typu A z fizykoterapią**, wyniki testów statystycznych przeprowadzonych przez autorów badania wykazały istotną statystycznie wyższość preparatu Botox® nad grupami kontrolnymi (terapeutycznymi ultradźwiękami i przezskórną stymulacją nerwów) – wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii uzyskano zarówno na początku (2. (wynik istotny statystycznie w przypadku 2. tygodnia, uzyskano jedynie dla biernego zgięcia grzbietowego w kostce), 4. tydzień) jak i na końcu badania (12. tydzień).

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono jedynie w badaniach stanowiących zestawienie preparatu Botox® z placebo. W zakresie wszystkich raportowanych zdarzeń

niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Podsumowując zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®) stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku terapii poudarowej spastyczności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotała w obrębie stawu skokowego. W kontekście powyższych wyników można wnioskować, że po 12 tygodniach terapii toksyną botulinową typu A, w celu podtrzymania efektów leczenia, konieczne jest podanie ponownej dawki preparatu Botox®.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

### Identyfikacja opracowań pierwotnych i identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 44. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Botulinum Toxins [Mesh]	12699
#2	Botulinum Toxins [tw]	12818
#3	Botulinum Toxin [tw]	10472
#4	Toxin, Botulinum [tw]	1
#5	Botulin [tw]	238
#6	Toxins, Botulinum [tw]	13515
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16188
#8	onabotulinumtoxinA [Supplementary Concept]	666
#9	onabotulinumtoxinA [tw]	873
#10	vistabel [tw]	14
#11	onabotulinum toxin A [tw]	69
#12	onabotulinumtoxin A [tw]	67
#13	Botox [tw]	1484
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2161
#15	#7 OR #14	16482
#16	Muscle Spasticity [Mesh]	7045
#17	Muscle Spasticity [tw]	7212
#18	Spasticity, Muscle [tw]	3
#19	Spastic [tw]	14554
#20	Spasticity [tw]	12128
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	22904
#22	Stroke [Mesh]	94057
#23	Stroke [tw]	203787
#24	poststroke [tw]	3329
#25	post stroke [tw]	4997
#26	#22 OR #23 OR #24 OR #25	222907
#27	Lower Extremity [Mesh]	134540
#28	Lower Extremity [tw]	31640
#29	Extremities, Lower [tw]	57623
#30	Lower Extremities [tw]	18158
#31	Lower Limb [tw]	22692
#32	Limb, Lower [tw]	1
#33	Limbs, Lower [tw]	69894
#34	Lower Limbs [tw]	14846
#35	Extremity, Lower [tw]	1
#36	#27 OR #28 OR #29 OR #30 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	194547
#37	Gait [Mesh]	19615
#38	Gait [tw]	40768
#39	Gaits [tw]	841
#40	#37 OR #38 OR #39	40959
#41	#36 OR #40	226158
#42	#15 AND #21 AND #26 AND #41	117

Tabela 45. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Botulinum Toxins] explode all trees	951
#2	Botulinum Toxins	1016
#3	Botulinum Toxin	1925
#4	#1 OR #2 OR #3	2032
#5	onabotulinumtoxinA	221
#6	onabotulinum toxin A	33
#7	onabotulinumtoxin A	31
#8	Botox	412
#9	#5 or #6 or #7 or #8	618
#10	#4 or #9	2117
#11	MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees	521
#12	Muscle Spasticity	999
#13	Spastic	945
#14	Spasticity	1565
#15	#11 or #12 or #13 or #14	2054
#16	MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees	5731
#17	Stroke	40284
#18	poststroke	767
#19	"post stroke"	1705
#20	#16 or #17 or #18 or #19	40541
#21	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	5454
#22	Lower Extremity	3339
#23	Lower Extremities	1389
#24	Lower Limb	4135
#25	Lower Limbs	1848
#26	#21 or #22 or #23 or #24 or #25	12103
#27	MeSH descriptor: [Gait] explode all trees	1185
#28	Gait	3944
#29	#27 or #28	3944
#30	#26 or #29	15120
#31	#10 and #15 and #20 and #30	93

Tabela 46. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	botulinum toxin a'/exp OR 'botulinum toxin a'	15729
#2	'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident'	234707
#3	'spasticity'/exp OR 'spasticity'	21525
#4	'leg'/exp OR 'leg'	318129
#5	'gait'/exp OR 'gait'	62015
#6	#4 OR #5	364325
#7	#1 AND #2 AND #3 AND #6	134

## **Aneks 2. Prace włączone do opracowania**

Poniżej przedstawiono spis prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i piśmiennictwa odnalezionych doniesień.

### **Opracowania pierwotne (RCT)**

#### **Dunne 2012**

Dunne JW, Gracies JM, Hayes M, Zeman B, Singer BJ; Multicentre Study Group. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil.* 2012 Sep;26(9):787-97.

#### **Kaji 2010**

Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum Toxin type A in post-stroke Lower Limb Spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010 Aug;257(8):1330-7.

#### **Picelli 2014**

Picelli A, Dambruoso F, Bronzato M, Barausse M, Gandolfi M, Smania N. Efficacy of therapeutic ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation compared with Botulinum Toxin type A in the treatment of Spastic equinus in adults with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil.* 2014;21 Suppl 1:S8-16.

#### **Tao 2015**

Tao W, Yan D, Li JH, Shi ZH. Gait improvement by low-dose Botulinum Toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015 Mar;27(3):759-62.

### **Opracowania wtórne**

#### **McIntyre 2012**

McIntyre A, Lee T, Janzen S, Mays R, Mehta S, Teasell R. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of Spasticity of the hemiparetic Lower Extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2012 Nov-Dec;19(6):479-90.

#### **Foley 2010**

Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of Spastic equinovarus deformity following stroke with Botulinum Toxin increase Gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1419-27.

### Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
<b>BADANIA PIERWOTNE</b>		
Baricich 2008	Baricich A, Carda S, Bertoni M, Maderna L, Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of Botulinum Toxin type A combined with non-pharmacological treatment for Spastic foot. <i>J Rehabil Med.</i> 2008 Nov;40(10):870-2.	toksyna botulinowa – Dysport®
Borg 2011	Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P, Åkerlund P, Reuter I, Herrmann C, Satkunam L, Wein T, Girod I, Wright N; BEST Study Group. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal Spasticity. <i>J Rehabil Med.</i> 2011 Jan;43(1):15-22.	publikacja opisująca jedynie projekt badania
Burbaud 1996	Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Lagueny A. A randomised, double blind, placebo controlled trial of Botulinum Toxin in the treatment of Spastic foot in hemiparetic patients. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 1996 Sep;61(3):265-9.	toksyna botulinowa – Dysport®
Carda 2011	Carda S, Invernizzi M, Baricich A, Cisari C. Casting, taping or stretching after Botulinum Toxin type A for Spastic equinus foot: a single-blind randomized trial on adult stroke patients. <i>Clin Rehabil.</i> 2011 Dec;25(12):1119-27.	toksyna botulinowa – Xeomin®
Ding 2015	Ding XD, Zhang GB, Chen HX, Wang W, Song JH, Fu DG. Color Doppler ultrasound-guided Botulinum Toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating Lower Limb Spasticity after a stroke. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2015;19(3):406-11.	jako interwencję stosowano toksynę botulinową typu A – liofilizowany proszek wyprodukowany przez Lanzhou Institute of Biological Products (w badaniu stosowaną substancją czynną był preparat inny niż Botox).
Fietzek 2014	Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel J. Early Botulinum Toxin treatment for Spastic pes equinovarus—a randomized double-blind placebo controlled study. <i>Eur J Neurol.</i> 2014 Aug;21(8):1089-95.	do badania włączano pacjentów nie tylko ze spastyecznością po udarze (dodatkowo po urazach mózgu lub niedotlenieniu mózgu), wyniki przedstawione łącznie
Karadag-Saygi 2010	Karadag-Saygi E, Cubukcu-Aydoseli K, Kablan N, Ofluoglu D. The role of kinesiotaping combined with Botulinum Toxin to reduce plantar flexors Spasticity after stroke. <i>Top Stroke Rehabil.</i> 2010 Jul-Aug;17(4):318-22.	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach
Mancini 2005	Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pacchetti C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of Botulinum Toxin type A (Botox)	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach (różne dawki preparatu Botox®)



	for the treatment of Spastic foot. <i>Neurol Sci.</i> 2005 Apr;26(1):26-31.	
Pimentel 2014	Pimentel LH, Alencar FJ, Rodrigues LR, Sousa FC, Teles JB. Effects of Botulinum Toxin type A for Spastic foot in post-stroke patients enrolled in a rehabilitation program. <i>Arq Neuropsiquiatr.</i> 2014 Jan;72(1):28-32.	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach (różne dawki preparatu Botox®)
Reiter 1998	Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose Botulinum Toxin with ankle taping for the treatment of Spastic equinovarus foot after stroke. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 1998 May;79(5):532-5.	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach (porównanie podania preparatu Botox® w różne miejsca)
Roche 2015	Roche N, Zory R, Sauthier A, Bonnyaud C, Pradon D, Bensmail D. Effect of rehabilitation and Botulinum Toxin injection on Gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. <i>J Rehabil Med.</i> 2015 Jan;47(1):31-7.	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach
Tang 2012	Tang SF, Hong JP, McKay WB, Tang CW, Wu PH, Chu NK. Modification of altered ankle motor control after stroke using focal application of botulinum toxin type A. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 2012 Jun;114(5):498-501.	brak randomizacji
Ward 2014	Ward AB, Wissel J, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Kulkarni J, Lindgren K, Reuter I, Sakel M, Säterö P, Sharma S, Wein T, Wright N, Fulford-Smith A; BEST Study Group. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). <i>J Rehabil Med.</i> 2014 Jun;46(6):504-13.	brak wyników pozwalających na analizę ilościową
Farina 2008	Farina S, Migliorini C, Gandolfi M, Bertolasi L, Casarotto M, Manganotti P, Fiaschi A, Smania N. Combined effects of botulinum toxin and casting treatments on lower limb spasticity after stroke. <i>Funct Neurol.</i> 2008 Apr-Jun;23(2):87-91.	toksyna botulinowa podawana w obu badanych grupach
<b>BADANIA WTÓRNE</b>		
Elia 2009	Elia AE, Filippini G, Calandrella D, Albanese A. Botulinum neurotoxins for post-stroke Spasticity in adults: a systematic review. <i>Mov Disord.</i> 2009 Apr 30;24(6):801-12.	do przeglądu nie włączono żadnych badań oceniających stosowanie preparatu Botox® w terapii poudarowej spasty czności kończyny dolnej – stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego
Grigoriu 2015	Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2015 May 14. pii: S0003-9993(15)00401-3.	badanie wtórne porównujące różne techniki podania toksyny botulinowej
Rosales 2008	Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke Spasticity. <i>Neural Transm.</i> 2008;115(4):617-23.	do przeglądu nie włączono żadnych badań oceniających stosowanie preparatu Botox® w terapii poudarowej spasty czności kończyny dolnej –

		stopa końsko-szpotawa w obrębie stawu skokowego
Santamato 2015	Santamato A, Micello MF, Ranieri M, Valeno G, Albano A, Baricich A, Cisari C, Intiso D, Pilotto A, Logroscino G, Panza F. Employment of higher doses of Botulinum Toxin type A to reduce Spasticity after stroke. <i>J Neurol Sci.</i> 2015 Mar 15;350(1-2):1-6.	przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach i o tym czy dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów)
Teasell 2012	Teasell R, Foley N, Pereira S, Sequeira K, Miller T. Evidence to practice: Botulinum Toxin in the treatment of Spasticity post stroke. <i>Top Stroke Rehabil.</i> 2012 Mar-Apr;19(2):115-21.	przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o przeszukiwanych bazach i o tym czy dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów)
Yelnik 2003	Yelnik AP, Bonan IV. [Post stroke hemiplegia: Lower Limb benefit from Botulinum Toxin (review)]. <i>Ann Readapt Med Phys.</i> 2003 Jul;46(6):281-5.	przeгляд nie spełnia kryterium przeglądu systematycznego (brak informacji o tym czy dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów)

## Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dunne 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 15-85 lat;</li> <li>stabilny stan kliniczny;</li> <li>udar co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>umiarkowane do ciężkiego wzmożone napięcie zginacza/prostownika podeszwowego (<math>\geq 2</math> w skali Ashworth)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>utrwalone przykurcze lub głęboka atrofia w dotkniętej kończynie dolnej;</li> <li>wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej, wstrzyknięcie fenolu lub leczenie chirurgiczne dotkniętej kończyny;</li> <li>rozpoznanie choroby nerwowo-mięśniowej;</li> <li>jednoczesne stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych lub innych leków mogących zwiększać efekt toksyny botulinowej na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe;</li> <li>ciąża.</li> </ul>
Kaji 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni lub kobiety w wieku 20-80 lat i wadze co najmniej 50 kg;</li> <li>udar co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>deformacje końskie (zgięcie podeszwowe stawu skokowego) oceniane <math>&gt;3</math> punktów w skali MAS dla zginaczy stawu skokowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obustronne porażenie lub porażenie czterokończynowe;</li> <li>trwałe przykurcze kostki;</li> <li>głęboki zanik mięśni, w które podawana jest toksyna botulinowa;</li> <li>stosowanie przed włączeniem do badania leczenia chirurgicznego, fenolu/etanolu, blokady mięśni aferentnych (MAB), dokanałowego podania baklofenu lub toksyny botulinowej dowolnego serotypu;</li> <li>stosowanie obwodowych środków zwiotczających mięśnie;</li> <li>ciąża, karmienie piersią.</li> </ul>
Picelli 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>&gt;18</math> lat;</li> <li>spastyczna stopa końska powstała na skutek niedokrwiennej lub krwotocznej udaru (udar udokumentowany za pomocą tomografii lub rezonansu magnetycznego);</li> <li>spastyczność mięśnia brzuchatego łydki oceniana wynikiem co najmniej 1+ na zmodyfikowanej skali Ashworth'a (MAS);</li> <li>czas od wystąpienia udaru co najmniej 6 miesięcy, a czas od ostatniego leczenia BTX-A co najmniej 5 miesięcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>włączenie do innych badań klinicznych;</li> <li>stałe przykurcze lub deformacje kostne w obrębie chorej kostki;</li> <li>wcześniejsze leczenie spastyczności za pomocą zabiegów chirurgicznych;</li> <li>stosowanie doustnych leków antyspastycznych;</li> <li>obecność rozrusznika serca, mechanicznych zastawek serca lub metalowych implantów w chorej nodze;</li> <li>anomalie sensoryczne;</li> <li>zaburzenia krążenia obwodowego i inne schorzenia neurologiczne lub ortopedyczne w obrębie kończyn dolnych.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tao 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;18 i &lt;80 lat;</li> <li>• udar mózgu w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• niewielka spastyczność mięśnia trójgłowego łydki zdefiniowana wynikiem 1-1+ w skali MAS lub klonus kostki (+);</li> <li>• wystarczające zdolności poznawcze i umiejętność komunikacji zdefiniowane wynikiem &gt;25 punktów na egzaminie MMSE (egzamin państwowy "mini-mental");</li> <li>• niezdolność zgięcia grzbietowego stopy i LEMI (Lower Extremity Motor Index) &lt;109;</li> <li>• stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych lub doustnych leków antyastycznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Płeć męska [n (%)]	Rasa biała [n (%)]	Masa ciała [kg (SD)]	Czas od wystąpienia udaru [lata (SD)]	Wskaźnik Barthel (0-100)	Punktacja LEMI	Ocena wg MAS (0-5) [pkt. (SD)]	Ocena w skali PROM [pkt. (SD)]
Dunne 2012	Botox 300 U (n=26)	55,9 (14)	22 (85,7)	-	-	3,6 (3,5)	-	-	-	-
	Botox 200 U (n=28)	59,9 (13,3)	19 (67,9)	-	-	3,1 (2,8)	-	-	-	-
	Placebo (n=28)	59,5 (10,6)	21 (75,9)	-	-	3,45 (4,8)	-	-	-	-
Kaji 2010	Botox (n=58)	62,4 (8,7)	50 (86,2)	0 (0,0)	67,6 (10,0)	80,8 (72,8)*	-	-	3,28 (0,45)	-
	Placebo (n=62)	62,5 (9,3)	62 (74,2)	0 (0,0)	65,0 (9,5)	72,0 (60,3)*	-	-	3,24 (0,43)	-
Picelli 2014	Ultradźwięki (n=10)	64,2 (8,7)	6 (60)	-	-	3,8 (1,9)	-	-	2,7 (0,8)	-5,5 (9,0)
	TENS (n=10)	62,7 (12,9)	5 (50)	-	-	3,9 (1,6)	-	-	2,5 (0,5)	-3,5 (6,7)
	Botox (n=10)	65,2 (5,5)	8 (80)	-	-	4,6 (1,3)	-	-	3,1 (0,6)	-11,5 (9,1)
Tao 2015	Botox (n=11)	55,0 (12)	7 (63,6)	-	-	24,2 (12,2)**	32,1 (5,3)	5,52 (1,7)	-	-
	Placebo (n=12)	58,0 (14)	8 (72,7)	-	-	23,2 (17,2)**	30,1 (0,1)	5,83 (1,19)	-	-

\* miesiące; \*\* dni.

## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Dunne 2012			Kaji 2010		Picelli 2014			Tao 2015	
	Botox 200U	Botox 300U	Placebo	Botox	Placebo	Botox	Ultradźwięki	TENS	Botox	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	26	28	28	58	62	10	10	10	11	12
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	54		29	58	62	10	10	10	11	12
Liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie [n (%)]	24	25	28	52	61	10	10	10	-	-
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	2 (7,7)	3 (10,7)	0 (0,0)	6 (10,3)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Przyczyna nieukończenia [n (%)]										
Działania niepożądane	1 (3,8)	2 (7,1)		3 (5,2)	-	-	-	-	-	-
Wycofanie zgody	1 (3,8)	1 (3,6)		3 (5,2)	-	-	-	-	-	-
Naruszenie protokołu	-	-		-	1 (1,6)	-	-	-	-	-
*dwóch pacjentów w grupie toksyny botulinowej i 2 pacjentów w grupie placebo nie było leczonych i nie zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa; **pacjenci, którzy ukończyli 12-tygodniową fazę zaślepioną.										

## Aneks 7. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	Dunne 2012	Kaji 2010	Picelli 2014	Tao 2015
Metoda badania	Badanie prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Badanie randomizowane, kontrolowane, badanie pilotażowe	Badanie jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie pilotażowe
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	7 ośrodków, Australia	19 ośrodków, Japonia	1 ośrodek, Włochy	1 ośrodek, Chiny
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa)	85/83/83	120/120/120	30/30	23/23
Czas obserwacji	12 tygodni	12 tygodni	90 dni	8 tygodni
Populacja	Pacjenci po udarze z umiarkowanym do ciężkiego wzmożonym napięciem zginacza/prostownika podszewowego ( $\geq 2$ w skali Ashworth)	Pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej	Pacjenci po udarze ze spastyczną stopą końską	Pacjenci z hemiplegią po udarze i ciężką lub umiarkowaną ciężką spastycznością poudarową
Porównywane interwencje	Botox 200 U vs Botox 300 U vs placebo	Botox 300 U vs placebo	Botox 200 U vs ultradźwięki vs TENS	Botox 200 U + rehabilitacja vs placebo + rehabilitacja
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Allergan Australia	Opisany. Badanie sponsorowane przez GlaxoSmithKline	Brak danych	Brak danych
Analiza ITT	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich chorych, którzy otrzymali iniekcję.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów.	Analiza skuteczności objęła wszystkich randomizowanych pacjentów.	Analiza skuteczności objęła wszystkich randomizowanych pacjentów.
Hipoteza	Superiority – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 1 punkt różnicy pomiędzy grupami w ocenie wg MAS	Superiority – badanie zaprojektowano tak, by uzyskać 5-punktową różnicę pomiędzy grupami w AUC dla MAS.	Brak danych	Brak danych

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Badanie	Punkty końcowe
Dunne 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: działania niepożądane, redukcja wzmożonego napięcia po 12 tyg. wg skali Ashworth,</li> <li>• Drugorzędowe punkty końcowe: częstość skurczów zgłaszana przez pacjenta, ocena ciężkości hipertonii przez lekarza w 7-punktowej skali Likerta, ocena bólu w skali VAS, ocena chodu, zakres aktywnego zgięcia grzbietowego dotkniętego stawu skokowego (AROM).</li> </ul>
Kaji 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana pola pod krzywą (AUC) dla oceny MAS.</li> <li>• Drugorzędowe punkty końcowe: ocena w skali MAS, skala oceny chodu, prędkość chodu, globalna ocena niepełnosprawności funkcjonalnej w skali CGI.</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia.</li> </ul>
Picelli 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skala MAS; bierny zakres zgięcia grzbietowego w kostce (PROM, ang. <i>passive range of motion</i>)</li> </ul>
Tao 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena Fugl-Meyer (FMA) na początku badania oraz w 4. i 8. tygodniu; ocena w zmodyfikowanej skali Ashworth'a (MAS); elektromiografia (sEMG); zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (MBI); na koniec badania przeprowadzono analizę chodu (długość kroku, rytm, szybkość) oraz test 6-miutowego chodu.</li> </ul>



## Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

W celu odnalezienia badań, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Botox® w terapii spastyczności kończyny dolnej u pacjentów po przebytych udarze, posłużono się następującymi słowami kluczowymi: botulinum toxin, lower limb spasticity.

NCT	Nazwa badania	Status	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT00460655	Study of GSK1358820 In Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity	zakończone	Botox®	placebo	Tak	Kaji 2010*
NCT01575054	BOTOX® Treatment in Adult Patients With Post-Stroke Lower Limb Spasticity	badanie w toku, rekrutacja uczestników zakończona	Botox®	placebo	Nie	

\* Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol. 2010 Aug;257(8):1330-7. doi: 10.1007/s00415-010-5526-3. Epub 2010 Apr 1. Erratum in: J Neurol. 2010 Aug;257(8):1416.

---

## **Aneks 10. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA**

### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)**

W Biuletynie leków z 2009 roku przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Botox®. Firma Allergan wystosowała do kanadyjskich lekarzy komunikat na temat potencjalnych powikłań, jakie mogą towarzyszyć podaniu w iniekcji toksyny botulinowej A. Monografia produktu Botox® zawiera opis potencjalnych objawów niepożądanych związanych z leczeniem. Część z nich może prowadzić do zgonu chorego. Opisano m.in. trudności w połykaniu, osłabienie mięśni, zachłystowe zapalenie płuc, zaburzenia oddychania, zaburzenia mowy. Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni zalecić pacjentom i ich opiekunom niezwłoczne zwrócenie się o pomoc do lekarza, gdy pojawią się trudności w połykaniu, oddychaniu lub mówieniu. Preparaty Botox® i Botox® Cosmetic należy podawać tylko w zalecanych dawkach i z rekomendowaną częstością. Powinni je podawać lekarze o odpowiednich kwalifikacjach. Z wyjątkową ostrożnością należy odnosić się do pacjentów z już istniejącymi chorobami neurologicznymi, trudnościami w połykaniu. (Na podstawie: Reactions z 24 stycznia 2009, No 1236, 2).<sup>86</sup>

W Biuletynie leków z 2008 roku przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) ogłosiła doniesienie o ocenie bezpieczeństwa stosowania toksyn botulinowych. Można zaobserwować związek między lekiem a pojawiającymi się zaburzeniami oddechowymi i przypadkami śmierci pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły głównie u dzieci z porażeniem mózgowym typu spastycznego, w większości poniżej 12 r.ż. Toksyny botulinowe są zarejestrowane w USA powyżej tego przedziału wiekowego. FDA zwraca uwagę na fakt, że działania niepożądane mogą pojawić się zarówno w ciągu pierwszej doby, jak i dopiero po kilku tygodniach od zastosowania produktu. Agencja zaleca poinformowanie pacjentów o możliwości wystąpienia objawów, takich jak: trudności z przełykaniem, mówieniem, zmniejszona siła mięśniowa oraz problemy z oddychaniem, które niezwłocznie należy skonsultować z lekarzem. Doniesienie podkreśla, że przypadki śmiertelne miały miejsce jedynie wśród dzieci, natomiast nie odnotowano zgonów wśród dorosłych. W trakcie oceny jest związek między dawkowaniem a występowaniem działań niepożądanych. (Na podstawie: WHO Pharmaceuticals Newsletter No 2, 2008 r).<sup>87</sup>

W komunikacie z dnia 27 lipca 2007 roku przedstawiono ważne informacje o bezpieczeństwie produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową (w tym preparacie Botox®). Bardzo rzadko w związku ze stosowaniem produktów zawierających toksynę botulinową zgłaszane były ciężkie zdarzenia niepożądane, podejrzewane o związek z rozprzestrzenieniem się toksyny, obejmujące m.in. osłabienie mięśni, dysfagię lub aspiracyjne zapalenie płuc. Bardzo rzadko zgłaszano zdarzenia niepożądane ze

skutkiem śmiertelnym. Ponieważ większe ryzyko takich działań niepożądanych dotyczy pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami neurologicznymi lub z trudnościami w połykaniu, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia i objąć takich pacjentów ścisłą kontrolą.<sup>88</sup>

### **Europejska Agencja ds. Leków (EMA)**

Brak doniesień o działaniach niepożądanych po podaniu preparatu Botox®.

### **Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)**

W komunikacie z sierpnia 2015 roku przedstawiono poważne zdarzenia niepożądane, które pojawiały się podczas stosowania preparatu Botox® w niezarejestrowanych wskazaniach. Poważne działania niepożądane, w tym nadmierne osłabienie, zaburzenia połykania i zachłystowe zapalenie płuc, oraz niektóre zdarzenia niepożądane związane ze skutkiem śmiertelnym, opisywano u pacjentów, którzy otrzymali zastrzyki z Botoxu podczas leczenia niezarejestrowanych wskazań. W takich przypadkach działania niepożądane nie koniecznie były związane z odległym rozprzestrzenianiem się toksyny, ale mogły wynikać z podawania Botoxu w miejsce wstrzyknięcia i/lub sąsiednich struktur. W kilku przypadkach, pacjenci wcześniej wykazywali zaburzenia połykania lub inne znaczące trudności. Nie ma wystarczających danych, aby zidentyfikować czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w przypadku niezatwierdzonych zastosowań Botoxu. Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Botox dla niezarejetrowanych wskazań nie została ustalona.<sup>89</sup>

Informacje pochodzące z systemu służącego do raportowania zdarzeń niepożądanych (Adverse Event Reporting System, AERS) i obejmują przypadki botulizmu zarejestrowane po podaniu preparatu Botox® (w dawce od 100 do 700 j.) albo Myobloc®:

- trudności z utrzymaniem głowy w prawidłowej pozycji, trudności z przełykaniem, opadanie powiek, zaburzenia systemowe w miejscach oddalonych od miejsca podania preparatu, takie jak osłabienie czy drętwienie kończyn dolnych oraz poważne zaburzenia, w tym hospitalizacje (bez konieczności wspomagania oddychania czy intubacji); brak przypadków zgonu.<sup>90</sup>

Dane pochodzące z raportu FDA dotyczącego bezpieczeństwa toksyny botulinowej (preparat Botox® i Myobloc®) opartego na informacjach od producentów oraz informacjach zgromadzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Następujące zdarzenia zostały opisane po podaniu toksyny botulinowej we wskazaniach zgodnych z rejestracją FDA; należy podkreślić, iż wśród wskazań nie ma terapii poudarowej spastyczności kończyny górnej czy dłoni:

- większość zdarzeń zarejestrowanych wśród dorosłych dotyczy rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej poza miejsce podania, co w niektórych przypadkach prowadziło do hospitalizacji, w tym do ciężkich zdarzeń wymagających umieszczenia zgłębnika żołądkowego czy zastosowania wentylacji mechanicznej; mimo że zarejestrowano przypadki zgonów wśród chorych, którzy otrzymali toksynę botulinową, nie jest możliwe powiązanie tych zdarzeń z podaniem toksyny botulinowej, ze względu na to, że chorzy ci cierpieli również na różnego rodzaju powikłania chorób współistniejących.<sup>91</sup>

Zalecenia skierowane do lekarzy przypisujących i podających preparaty toksyny botulinowej A i B (należy podkreślić, że na dzień podania komunikatu żaden z preparatów toksyny botulinowej nie był zarejestrowany we wskazaniu: leczenie poudarowej spastyczności kończyny górnej czy dłoni):

- każdy z produktów toksyny botulinowej typu A lub B posiada inny, indywidualny sposób dawkowania, co oznacza, że dawki są nierównoważne, mimo że wyrażone w takich samych jednostkach;
- należy poinformować zarówno chorego, jak i jego opiekuna o potencjalnych reakcjach, jakie mogą wystąpić po podaniu toksyny botulinowej, tj.: niespodziewana utrata siły albo osłabienie mięśni, chrypa albo trudności z mówieniem, trudności z wyraźnym wypowiedaniem wyrazów, nietrzymanie moczu, trudności z oddychaniem, zaburzenia połykania, zaburzenia widzenia (podwójny lub niewyraźny obraz), opadanie powiek;
- powyższe zdarzenia raportowano w czasie od kilku godzin do kilku tygodni od podania toksyny botulinowej;
- należy pouczyć chorego, że w przypadku zauważenia jakiegokolwiek z powyższych zdarzeń powinien jak najszybciej zgłosić się do lekarza.<sup>92</sup>

Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne:

- toksyna botulinowa może rozprzestrzenić się poza miejsce podania i prowadzić do powstania objawów charakterystycznych dla botulizmu; zdarzenia, takie jak niespodziewana utrata siły albo osłabienie mięśni, chrypa, problemy z mówieniem bądź wyraźnym wypowiedaniem słów, nietrzymanie moczu, trudności z oddychaniem, połykaniem, zaburzenia wzroku (podwójny albo rozmyty obraz), opadanie powiek mogą wystąpić po podaniu preparatu;
- zaburzenia połykania i oddychania mogą zagrażać życiu; są doniesienia o zgonach spowodowanych rozprzestrzenianiem się toksyny botulinowej poza miejsce podania;
- najbardziej zagrożone wystąpieniem powyższych symptomów są dzieci leczone z powodu spastyczności, ale mogą one również wystąpić u osób dorosłych;
- poważne symptomy występowały po podaniu dawek porównywalnych z tymi, jakie stosuje się w terapii dystonii szyjnej, a także niższych dawek;

- poważne zdarzenia nie występowały w przypadku zastosowania preparatów Botox® w terapii kurczu powiek, zeza czy korektach dermatologicznych w zarejestrowanych dawkach;
- nazwy preparatów toksyny botulinowej różnią się między sobą, ze względu na fakt nierównoważności ich dawek;
- poszczególne preparaty toksyny botulinowej nie mogą być stosowane zamiennie;
- każdy z dostępnych preparatów toksyny botulinowej posiada informacje nt. bezpieczeństwa stosowania i należy pouczyć o konieczności zapoznania się z nimi zarówno chorego, jak i jego opiekuna/rodzinę;
- jednostki danego preparatu toksyny botulinowej nie mogą być przeliczane na jednostki innego preparatu – dawki kliniczne są nieporównywalne pomiędzy poszczególnymi preparatami.<sup>93</sup>

### **Medicines and Healthcare products Regulatory (MHRA )**

W Wielkiej Brytanii stosuje się następujące preparaty zawierające toksynę botulinową: Botox®, Dysport®, NeuroBlock® i Vistabel®. Na stronie internetowej MHRA (informacja z października 2007) przedstawiono działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania preparatów toksyny botulinowej.

- reakcje związane z rozprzestrzenianiem się toksyny, w tym osłabienie mięśni, zaburzenia połykania, aspiracja – powyższe zdarzenia były raportowane rzadko;
- szczególną ostrożność należy zachować przy podawaniu toksyny botulinowej pacjentom z zaburzeniami neurologicznymi, bądź pacjentom, którzy w przeszłości wykazywali zaburzenia połykania;
- pacjenci oraz ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o ryzyku rozprzestrzeniania się toksyny.<sup>94</sup>

## Aneks 11. Skala Fugl-Meyer (FMA)

Skala Fugl - Meyer Assessment (FMA) jest miarą ilościową szeroko stosowaną do oceny odzyskiwania sprawności ruchowej pacjentów z porażeniem poudarowym. Obejmuje ona pomiar sprawności kończyn dolnych i górnych (oceniany jest swobodny ruch, działanie odruchowe, chwyt i koordynacja). Skala jest powszechnie stosowana w warunkach klinicznych i badawczych w ocenie pacjentów po 13 roku życia i przebyłym udarze. FMA zwykle trwa 30 minut i wymaga różnego rodzaju sprzętu (piłeczka tenisowa, mały pojemnik w kształcie sferycznym, narzędzia do badania odruchów).

Test składa się z 226 elementów i ocenia pięć głównych domen:

1. funkcjonowanie mięśni (maksymalna ocena dla kończyny górnej = 66 pkt., maksymalna ocena dla kończyny dolnej = 34 pkt.);
2. funkcjonowanie zmysłów (maksymalna ocena = 24 pkt.);
3. równowaga (maksymalna ocena = 14 pkt.);
4. zasięg stawów (maksymalna ocena = 44 pkt.);
5. ból stawów (maksymalna ocena = 44 pkt.).

Każda z domen jest oceniana w 3-punktowej skali porządkowej (0=nie może wykonać, 1=wykonuje częściowo, 2=wykonuje w pełni).

## Aneks 12. Gait pattern scale (Physician's Rating Scale)

Gait pattern scale (Physician's Rating Scale) jest ilościową skalą obserwacyjną, służącą do oceny chodu. Składa się ona z 8 parametrów – patrz tabela poniżej.

Parametr chodu	Definicja	Punktacja	
pozycja kolana w środkowej fazie podparcia	kucanie	ciężkie >15°	0
		umiarkowane >10 do 15°	1
		łagodne <10°	2
	chód scyzorykowy	neutralne	3
		łagodny <10°	2
		umiarkowane 5-10°	1
kontakt stopy w początkowej fazie podparcia	ciężki >10°	0	
	palec	0	
	przodostopie	1	
	płaska stopa	2	
	pięta	3	
kontakt stopy w środkowej fazie podparcia	palec/palec (stopa końska)	-1	
	płaska stopa/wczesny kontakt pięty	0	
	płaska stopa/brak wczesnego kontaktu pięty	1	
	sporadycznie pięta/płaska stopa	2	
Moment oderwania pięty	pięta/palec (normalne przetaczanie)	3	
	brak (stopa końska)	0	
	25% przed fazą 1.	1	
	między 25-50% fazy 2	2	
	w końcówce fazy 3	3	
Stęp w środkowej fazie podparcia	brak (płaska stopa, kucanie)	0	
	szpotawa	0	
	koślawą	1	
Baza wsparcia	neutralna	2	
	chód scyzorykowy	0	
	wąska podstawa (niewielki prześwit między kolanami)	1	
	szeroka podstawa	2	
urządzenia pomocnicze	normalna podstawa (szerokość ramion)	3	
	balkonik (przód/tył) w asyście	0	
	balkonik (niezależnie)	1	
	kule, laski	2	
zmiana	brak, niezależnie do 10 metrów	3	
	pogorszenie	-1	
	brak	1	
	polepszenie	2	

Wynik idealny – 22 punkty na jedną nogę.

## Aneks 13. Skala Likerta

Skala Likerta jest dwubiegunową skalą interwałową, mierzącą nastawienia i przekonania. „Dwubiegunowa” oznacza, że skala ma dwa przeciwstawne bieguny, a na obu końcach skali znajdują się przeciwstawne sobie przekonania. „Interwałowa” wskazuje natomiast, że kolejne punkty skali są uszeregowane, a odległość między nimi jest równa.

Najpopularniejsza wersja skali Likerta stosowana obecnie to wariant 5-punktowy. Przykład:

1. Zdecydowanie nie zgadzam się
2. Raczej nie zgadzam się
3. Nie mam zdania
4. Raczej zgadzam się
5. Zdecydowanie zgadzam się

5-stopniowa skala wiąże się z tzw. błędem tendencji centralnej. Jest on związany z tym, iż generalnie wolimy przyznawać sobie oceny średnie niż te skrajne (bardzo wysokie lub bardzo niskie). Konsekwencją tego jest ryzyko uzyskania dużej ilości odpowiedzi średnich (neutralnych).

Innym przykładem skali Likerta jest skala 7-punktowa. Przykład:

1. Zdecydowanie nie zgadzam się
2. Nie zgadzam się
3. Raczej nie zgadzam się
4. Nie mam zdania
5. Raczej zgadzam się
6. Zgadzam się
7. Zdecydowanie zgadzam się

Wprowadzenie skali 7-stopniowej miało na celu zwiększenie dokładności pomiaru, dzięki wprowadzeniu dwóch dodatkowych opcji wyboru na obu biegunach skali.



## **Aneks 14. Clinical Global Impressions Scale (CGI)**

Funkcjonalna skala umożliwiająca ocenę niepełnosprawności funkcjonalnej. W CGI niepełnosprawność funkcjonalna oceniana jest w 11- punktowej skali:

- od -5= najgorsza, możliwa niepełnosprawność funkcjonalna;
- do +5= najlepsza niepełnosprawność funkcjonalna.

## Aneks 15. Wyniki z badania BEST

W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki raportowane w badaniu BEST (*the BOTOX® Economic Spasticity Trial*). Niniejsze wyniki opracowano na podstawie publikacji zidentyfikowanej przez analityków Agencji:

Ward AB, Wissel J, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Kulkarni J, Lindgren K, Reuter I, Sakel M, Säterö P, Sharma S, Wein T, Wright N, Fulford-Smith A; BEST Study Group. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med.* 2014 Jun;46(6):504-13.

Publikacja:

Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P, Åkerlund P, Reuter I, Herrmann C, Satkunam L, Wein T, Girod I, Wright N; BEST Study Group. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med.* 2011 Jan;43(1):15-22.

stanowi protokół do badania BEST i nie zawiera analizy żadnych wyników, a jedynie opis założeń przyjętych w powyższym badaniu (kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów, opis badanej interwencji, opis punktów końcowych analizowanych w badaniu BEST, opis metod statystycznych wykorzystanych do analizy wyników).

Do badania BEST włączano pacjentów, ze spastycznością po udarze, zarówno w obrębie kończyn górnych jak i kończyn dolnych. Kryteria kwalifikacji do powyższego badania, w zakresie spastyczności kończyn dolnych, nie były sprecyzowane do spastyczności dotyczącej stawu skokowego, jak miało to miejsce w przypadku pozostałych badań włączonych do niniejszej analizy (do badania Dunne 2012 włączano pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wzmożonym napięciem zginacza/prostownika podszwowego; Kaji 2010 – pacjentów z deformacją końską, Picelli 2014 – pacjentów ze spastyczną stopą końską; Tao 2015 – pacjentów z niewielką spastycznością mięśnia trójgłowego łydki lub klonusem kostki, bardziej szczegółowe informacje odnośnie kryteriów włączenia/wykluczenia przedstawiono w aneksie 4). Z tego względu niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania BEST raportowanych dla wszystkich pacjentów ze spastycznością kończyn dolnych.

W publikacji Ward 2014, autorzy wykonali dodatkową analizę subgrupy pacjentów ze spastycznością w obrębie stawu skokowego (*ankle plantarflexor spasticity*), którzy otrzymywali Botox® w mięsień brzuchaty łydki, mięsień płaszczkowaty oraz mięsień piszczelowy tylny (subgrupa pacjentów, oraz miejsca podania preparatu Botox® zgodne z populacją oraz miejscami podania toksyny botulinowej typu A analizowanymi w pozostałych badaniach uwzględnionych w niniejszym raporcie). Wyniki uzyskane w niniejszej subgrupie pacjentów w publikacji Ward 2014 przedstawiono jedynie w sposób opisowy, z tego względu omówiono je w niniejszym aneksie. Przy opisie wyników

uzyskanych w powyższej subgrupie pacjentów autorzy nie podali ile osób przyjmowało preparat Botox®, a ile placebo (wiadomo jedynie, że do niniejszej analizy włączono 78 pacjentów). Opisując wyniki, autorzy również nie precyzowali, dla jakiego punktu czasowego zostały one uzyskane (w badaniu wykonywano ocenę pacjentów w 12., 24. oraz 52. tygodniu)\*. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEST została przeprowadzona łącznie dla pacjentów ze spastycznością kończyn dolnych oraz pacjentów ze spastycznością kończyn górnych. Poniżej przedstawiono opis wyników uzyskanych dla subgrupy pacjentów ze spastycznością w obrębie stawu skokowego.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie podstawowych (aktywnych, funkcjonalnych) celów) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą pacjentów stosujących Botox®+opieka standardowa<sup>†</sup> vs placebo+opieka standardowa, jednak poziom osiągnięcia podstawowych celów był istotnie statystycznie wyższy ( $p=0,030$ ) w grupie pacjentów stosujących Botox®+opieka standardowa. Istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło wtórne cele (zarówno aktywne jak i pasywne) w grupie Botox®+opieka standardowa (62,9%) vs placebo+opieka standardowa (36,4%),  $p=0,029$ ). Poziom osiągnięcia wtórnych celów (ocenianych przez badacza), był także istotnie statystycznie wyższy w grupie Botox®+opieka standardowa ( $p=0,003$ ). Średnia zmiana wyniku w skali Ashwortha w stosunku do wartości wyjściowej po 10 tygodniach obserwacji (pacjenci, którzy otrzymali 2 zastrzyki Botoxu®) wynosiła -0,8 dla Botox®+opieka standardowa vs 0 dla placebo+opieka standardowa ( $p=0,003$ ).

Poniżej zamieszczono opis skali GAS (Goal Attainment Scaling) wykorzystanej w badaniu BEST.

Skala GAS umożliwia skalowanie stopnia osiągnięcia celu/ wyniku przez poszczególnych pacjentów poddanych określonej interwencji.

Przed przystąpieniem do terapii pacjent we współpracy z terapeutą ustala cele leczenia, nadaje im rangi — od celu najistotniejszego i możliwego do osiągnięcia, do celów drugoplanowych oraz określa możliwe do uzyskania rezultaty terapii w formie skal opisowych. Następnie dokonuje się oceny poziomu początkowego zmiennych wskazanych przez pacjenta w tych sformułowanych indywidualnie skalach — stroną oceniającą jest albo sam pacjent, albo pacjent oraz inne podmioty (np. terapeuta). Po zakończeniu leczenia określa się stopień realizacji poszczególnych celów. Według twórców tego narzędzia możliwa jest analiza statystyczna uzyskanych danych przez

---

\* Pierwsza ocena pacjentów została wykonywana w 12 tygodniu, lekarz prowadzący mógł podać pacjentowi drugą dawkę toksyny botulinowej typu A (druga dawka mogła zostać podana, co najmniej 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki), jeżeli uznał, że ponowne podanie Botoxu® u danego pacjenta może przynieść korzystne efekty. W 24 tygodniu, łącznie oceniano pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę Botoxu® (24 tydzień obserwacji) oraz pacjentów, którzy otrzymali dwie dawki Botoxu® (10 tydzień obserwacji).

<sup>†</sup> Opieka standardowa mogła obejmować fizykoterapię, terapię zajęciową, funkcjonalną stymulację elektryczną, doustne leki, stosowanie szyn, ćwiczenia wykonywane w domu.

standaryzację wyników lub obliczenie całkowitego wyniku poprawy uwzględniającego stopień poprawy dla różnych celów.

W GAS każdy cel jest oceniany w 5-punktowej skali

- +2 - pacjent osiągnął wynik znacznie lepszy niż oczekiwano;
- +1 - pacjent osiągnął wynik nieco lepszy niż oczekiwano;
- 0 – pacjent osiągnął oczekiwany wynik;
- -1 – pacjent osiągnął wynik nieco gorszy od oczekiwanego;
- -2- pacjent osiągnął wynik znacznie gorszy od oczekiwanego.

## **Aneks 16. Rodzaje zabiegów fizjoterapeutycznych refundowanych w Polsce**

Rehabilitacja jest dostępna dla pacjentów w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu rehabilitacji leczniczej (Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza). Poniżej przedstawiono wykaz zabiegów fizjoterapeutycznych dostępnych dla polskich pacjentów – opracowano na podstawie załącznika 1m do Zarządzeniem nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.<sup>74</sup>

Tabela 47. Rodzaje zabiegów fizjoterapeutycznych refundowanych w Polsce.

Kod świadczenia		Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Wartość punktowa w warunkach domowych
w warunkach ambulatoryjnych	w warunkach domowych			
<b>Kinezyterapia</b>				
5.11.01.0000073	5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.**	25	50
5.11.01.0000075	5.11.04.0000075	ćwiczenia wspomagane*	8	16
5.11.01.0000067	5.11.04.0000067	pionizacja	8	16
5.11.01.0000068	5.11.04.0000068	ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem* (***)	6	12
5.11.01.0000069	5.11.04.0000069	ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem*	6	12
5.11.01.0000070	5.11.04.0000070	ćwiczenia izometryczne*	6	12
5.11.01.0000013	5.11.04.0000013	nauka czynności lokomocji*	8	16
5.11.01.0000015	5.11.04.0000015	wyciągi	7	14
5.11.01.0000016	5.11.04.0000016	inne formy usprawniania (kinezyterapia)*	5	10
5.11.01.0000072	x	ćwiczenia grupowe ogólnousprawniające (nie więcej niż 10 pacjentów na 1 terapeutę)	1	-
<b>Masaż</b>				
5.11.01.0000019	5.11.04.0000019	masaż suchy - częściowy - minimum 20 minut na jednego pacjenta, w tym min. 15 minut czynnego masażu	10	20
5.11.01.0000065	5.11.04.0000065	masaż limfatyczny ręczny - leczniczy	12	24
5.11.01.0000066	5.11.04.0000066	masaż limfatyczny mechaniczny - leczniczy	6	12
5.11.01.0000021	x	masaż podwodny - hydropowietrzny (nie obejmuje urządzeń jacuzzi)	10	-
5.11.01.0000022	x	masaż podwodny miejscowy	10	-
5.11.01.0000023	x	masaż podwodny całkowity	15	-
5.11.01.0000052	x	masaż mechaniczny (nie obejmuje urządzeń typu fotele masujące, maty masujące, itp.)	4	-
<b>Elektrolecznictwo</b>				

Botox® w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej – analiza efektywności klinicznej

Kod świadczenia		Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Wartość punktowa w warunkach domowych
w warunkach ambulatoryjnych	w warunkach domowych			
5.11.01.0000024	5.11.04.0000024	galwanizacja	4	8
5.11.01.0000025	5.11.04.0000025	jonoforeza	5	10
5.11.01.0000026	x	kąpiel czterokomorowa	10	-
5.11.01.0000027	x	kąpiel elektryczna – wodna całkowita	14	-
5.11.01.0000028	5.11.04.0000028	elektrostymulacja	7	14
5.11.01.0000029	5.11.04.0000029	tonoliza	6	12
5.11.01.0000030	5.11.04.0000030	prądy diadynamiczne	4	8
5.11.01.0000031	5.11.04.0000031	prądy interferencyjne	4	8
5.11.01.0000032	5.11.04.0000032	prądy TENS	4	8
5.11.01.0000033	5.11.04.0000033	prądy TRAEBERTA	4	8
5.11.01.0000034	5.11.04.0000034	prądy KOTZA	4	8
5.11.01.0000035	5.11.04.0000035	ultradźwięki miejscowe	6	12
5.11.01.0000036	5.11.04.0000036	ultrafonoforeza	7	14
leczenie polem elektromagnetycznym				
5.11.01.0000037	x	impulsowe pole elektromagnetyczne wysokiej częstotliwości	6	-
5.11.01.0000038	x	diatermia krótkofalowa, mikrofalowa	6	-
5.11.01.0000039	5.11.04.0000039	impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości	3	6
Światłolecznictwo i termoterapia				
5.11.01.0000076	5.11.04.0000076	naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym lub ultrafioletowym – miejscowe	3	6
5.11.01.0000042	5.11.04.0000042	laseroterapia - skaner	3	6
5.11.01.0000043	5.11.04.0000043	laseroterapia punktowa	6	12
5.11.01.0000046	x	okłady parafinowe	4	-
hydroterapia				
5.11.01.0000049	x	kąpiel wirowa kończyn	7	-

Kod świadczenia		Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Wartość punktowa w warunkach domowych
w warunkach ambulatoryjnych	w warunkach domowych			
5.11.01.0000050	x	inne kąpiele - wirowa w tanku	15	-
5.11.01.0000051	x	natrysk biczowy, szkocki, stały płaszczowy, inne natryski	10	-
Krioterapia				
5.11.01.0000055	x	krioterapia - zabieg w kriokomorze	25	-
5.11.01.0000074	x	krioterapia - miejscowa (pary azotu)	8	-
Balneoterapia				
5.11.01.0000058	x	okłady z borowiny - ogólne	8	-
5.11.01.0000059	5.11.04.0000059	okłady z borowiny - miejscowe	6	12
5.11.01.0000060	x	kąpiel borowinowa, solankowa, kwasowęglowa, siarczkowo - siarkowodorowa, w suchym CO <sub>2</sub>	12	-
5.11.01.0000061	x	fango	7	-



## Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.3 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.1– opisy komparatorów;
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategie wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
4	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	d) metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	

5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	<p>Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:</p> <p>a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,</p> <p>b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?</p> <p>Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> <p>a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,</p> <p>b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,</p>	<p>Tak</p> <p>Tak</p> <p>2 Cel pracy</p> <p>5 Analiza wyników badań pierwotnych</p> <p>Aneks 2</p>	<p>Tak</p> <p>Tak</p> <p>Brak refundowanej technologii opcjonalnej; w opracowaniu uwzględniono placebo oraz najlepsze leczenie opcjonalne stosowane w warunkach polskich</p> <p>Prace włączone do opracowania</p>
7	<p>c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,</p> <p>d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,</p> <p>e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <p>i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</p>	<p>Aneks 1</p> <p>4 Wyniki</p> <p>4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych</p> <p>Aneks 3</p> <p>Aneks 7</p>	<p>Strategia przeszukiwania baz danych</p> <p>W rozdziale 4.1 przedstawiono diagramy QUORUM przedstawiające liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3</p> <p>Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority</p>

	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 7	Randomizacja
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 7	Porównywane interwencje
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 8	Punkty końcowe
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 7	Udział sponsora badania
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 10	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	<b>Ogólne adnotacje</b>		

	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, aneks 2 i 3	Tak
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## Spis tabel

Tabela 1. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	18
Tabela 2. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce – dane WHO.....	19
Tabela 3. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu – dane rejestrowe.....	19
Tabela 4. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu – szczegółowe dane.....	20
Tabela 5. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami – statystyki JGP z 2014 roku.....	21
Tabela 6. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze.....	21
Tabela 7. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia $\geq 2$ pkt. w skali MAS.....	22
Tabela 8. Zapadalność na udar mózgu – dane rejestrowe.....	24
Tabela 9. Częstość infekcji w badaniu Langhorne 2000.....	26
Tabela 10. Szacowanie liczebności populacji docelowej, na podstawie założeń uzyskanych z danych literaturowych.....	27
Tabela 11. Opinie ekspertów na temat wielkości populacji docelowej.....	28
Tabela 12. Dane ze sprawozdań NFZ dotyczące programu lekowego „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69)”.....	28
Tabela 13. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne ogólne.....	39
Tabela 14. Schemat leczenia spastyczności.....	42
Tabela 15. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia poudarowej spastyczności – wytyczne dot. toksyny botulinowej A.....	46
Tabela 16. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	56
Tabela 17. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	61
Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	70
Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	71
Tabela 20. Statystyki wykonane dla każdego z badań.....	72
Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.....	75
Tabela 22. Liczba pacjentów z danym stopniem spastyczności w MAS w 8. tygodniu – Tao 2015.....	79
Tabela 23. Średnia zmiana stopnia spastyczności w skali MAS oraz pacjenci z poprawą o co najmniej 1 stopień w punktacji MAS w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 8., 6. i 12. tygodniu – Kaji 2010.....	79
Tabela 24. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa $\geq 1$ stopień w AS w 12. tygodniu – Dunne 2012.....	80
Tabela 25. Średni poziom aktywności mięśnia brzuchatego łydki w 4. i 8. tygodniu [ $\mu V$ ] – Tao 2015.....	81
Tabela 26. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja liczby skurczy w 12. tygodniu – Dunne 2012.....	81
Tabela 27. Średnia wartość punktacji w skali FMA w 4. i 8. tygodniu – Tao 2015.....	82
Tabela 28. Średnia wartość punktacji w skali MBI w 0, 4. i 8. tygodniu – Tao 2015.....	82

---

Tabela 29. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja hipertonii $\geq 1$ punkt w skali Likerta w 12. tygodniu - Dunne 2012.....	83
Tabela 30. Średnia zmiana punktacji w skali CGI w stosunku do wartości wyjściowej w 4., 6., 8. i 12. tygodniu - Kaji 2010. ....	83
Tabela 31. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa zgięcia grzbietowego w kostce $\geq 5^\circ$ w 12. tygodniu - Dunne 2012. ....	84
Tabela 32. Analiza chodu w 8. tygodniu -Tao 2015. ....	85
Tabela 33. Liczba pacjentów, u których wystąpiła poprawa jakości chodu w stosunku do wartości wyjściowej w 12. tygodniu - Dunne 2012. ....	85
Tabela 34. Analiza chodu w 4., 6., 8. i 12. tygodniu - Kaji 2010.....	85
Tabela 35. Liczba pacjentów, u których wystąpiła redukcja bólu $\geq 20\%$ w skali VAS - Dunne 2012.....	86
Tabela 36. Średnia wartość stopnia spastyczności w MAS w 2., 4. i 12. tygodniu badania - badanie Picelli 2014.....	87
Tabela 37. Średnia wartość zgięcia grzbietowego w kostce w 2., 4. i 12. tygodniu badania - badanie Picelli 2014.....	87
Tabela 38. Botox® - zdarzenia niepożądane ogółem - 12 tyg. obserwacji.....	89
Tabela 39. Botox® - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - 12 tyg. obserwacji.....	89
Tabela 40. Botox® - poważne zdarzenia niepożądane - 12 tyg. obserwacji.....	89
Tabela 41. Botox® - ból w miejscu iniekcji - 12 tyg. obserwacji. ....	90
Tabela 42. Botox® - ból kończyn - 12 tyg. obserwacji.....	90
Tabela 43. Botox® - pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach - 12-tyg. obserwacja.....	91
Tabela 44. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015. ....	101
Tabela 45. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015. ....	102
Tabela 46. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukiwania: 07.12.2015. ....	102
Tabela 47. Rodzaje zabiegów fizjoterapeutycznych refundowanych w Polsce. ....	126

## Spis ilustracji

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania (porównanie pośrednie) – diagram QUORUM. ....	67
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM. ....	68
Rysunek 3. Botox® - ból w miejscu iniekcji – 12-tyg. obserwacja.....	90

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Lance JW (1980) Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds), Spasticity: disordered motor control. Chicago: Year Book Medical Publishers.
- <sup>2</sup> Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- <sup>3</sup> Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Royal College of Physicians, 2009.
- <sup>4</sup> Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 231-241.
- <sup>5</sup> World Health Organization. The World Health Report. WHO 2000.
- <sup>6</sup> Szczudlik A [red.] Postępowanie w udarze mózgu, *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42 (supl. 3).
- <sup>7</sup> Gajewski P [red.]. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- <sup>8</sup> Sommerfeld DK, Eek E, Svensson A-K, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke*. 2004;35:134-139.
- <sup>9</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Analiza weryfikacyjna. 23 sierpnia 2013.
- <sup>10</sup> Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christie W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: A prospective, observational trial. *Journal of Neurology* 2010;257:1067–1072.
- <sup>11</sup> Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002;16(5):515-22.
- <sup>12</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typ A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I61; I63; I69). Analiza weryfikacyjna. 30 kwietnia 2014.
- <sup>13</sup> [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stan\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf)
- <sup>14</sup> Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*. 2006 Jun;13(6):581-98.
- <sup>15</sup> Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 20.11.2015].
- <sup>16</sup> Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.



- <sup>17</sup> Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 4: 291–295.
- <sup>18</sup> Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, et al. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005–2006. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 1: 3–10.
- <sup>19</sup> Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1833-40.
- <sup>20</sup> Niewada M. Szpitalny Rejestr Udarów Mózgu w Polsce – analiza trzech edycji w latach 2001-2008. Ocena charakterystyki, postępowania terapeutycznego oraz rokowania chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym. Warszawa 2013.
- <sup>21</sup> Lundstrom E, Smits A, Terent A, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010; 42 (4):296–301.
- <sup>22</sup> Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology*. 2008; 15 (6):533–539.
- <sup>23</sup> Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurrence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010; 41 (9):2016–2020.
- <sup>24</sup> C. L. Watkins, M. J. Leathley, J. M. Gregson, et al. Prevalence of spasticity post stroke. *Clinical Rehabilitation*. 2002; 16 (5):515–522.
- <sup>25</sup> Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil* 2002;16(5):515-22.
- <sup>26</sup> Leathley M.J., Gregson J.M., Moore A.P., et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. *Clin Rehab* 2004; 18: 438-443.
- <sup>27</sup> Welmer A.K., von Arbin M.H., Holmqvist L.W., et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 247-253.
- <sup>28</sup> Lundstrom E. Spasticity after first-ever stroke. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 464. Uppsala 2009, p 67.
- <sup>29</sup> Earl N, James L, Shi G, Demos G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA in Lower Limb Spasticity: Safety results from a pooled analysis. *Journal of the Neurological Sciences* (2013) 333 SUPPL. 1 (e564). Date of Publication: 15 Oct 2013.
- <sup>30</sup> Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *Journal of Neurology*. 2010; 257 (257):1067–1072.
- <sup>31</sup> Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:2016–2020.
- <sup>32</sup> Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2564-70.

- <sup>33</sup> Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46. Review.
- <sup>34</sup> Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta AL, Oda AL, Aguiar AS, Oliveira Ade S, do Prado GF. Swallowing disorders after ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Oct;69(5):785-9.
- <sup>35</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Analiza weryfikacyjna. 23 sierpnia 2013.
- <sup>36</sup> Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke* 2006;37:1837-1843.
- <sup>37</sup> Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2007; 41, 4: 291–295.
- <sup>38</sup> Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, et al. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrze w latach 2005–2006. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2011; 45, 1: 3–10.
- <sup>39</sup> Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1833-40.
- <sup>40</sup> Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke.* 2000 Jun;31(6):1223-9.
- <sup>41</sup> Kwah LK, Harvey LA, Diong JH, Herbert RD. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. *J Physiother.* 2012;58(1):41-7.
- <sup>42</sup> UCHWAŁA Nr 13/2015/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2015 r.  
<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html> [dostęp: 07.12.2015].
- <sup>43</sup> Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r.

<http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>  
[dostęp: 07.12.2015].

<sup>44</sup> Jędrzejec L., Pelc M., Kalinowski P. Rehabilitacja pacjentów po udarze mózgu i jej wyniki. *www.think.wsiz.rzeszow.pl*, ISSN 2082-1107, Nr 2 (6) 2011, s. 36-72.

<sup>45</sup> Pasternak-Mlądzka I, i inni, Dobór metod fizjoterapeutycznych i ich skuteczność w uzyskaniu poprawy funkcji ręki spastycznej u pacjentów po udarze mózgu. *Rehabilitacja Medyczna*, T 10, nr 3.

<sup>46</sup> Wilczewska L, Sławek J, Skrzypek-Czerko M. Problemy pielęgnacyjne w opiece nad chorym ze spastycznością. *Problemy Pielęgniarstwa* 2010; 18 (3): 363–367.

<sup>47</sup> Ashworth B.: Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192 (0031–6518): 540–542.

<sup>48</sup> Bohannon R.W., Smith M.B.: Interrater of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1986; 67: 206–207.

<sup>49</sup> Broła W, Czernicki J, Węgrzyn W. Ocena porównawcza wskaźnika Barthel przez lekarza i fizjoterapeutę u pacjentów po udarze mózgu. *Postępy Rehabilitacji*. 1997,5,29-36.

<sup>50</sup> Karabanowicz A, Panas A, Ślusarz R et al. Ocena sprawności funkcjonalnej w chorobach układu nerwowego. *ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA LUBLIN – POLONIA. VOL.LX, SUPPL. XVI, 190. Sectio D* 2005.

<sup>51</sup> Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):217-21. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jun;70(6):821.

<sup>52</sup> Wewers M.E. & Lowe N.K. (1990) A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Research in Nursing and Health* 13, 227±236.

<sup>53</sup> Fayazi M, Dehkordi SN, Dadgou M et al. Test-retest reliability of Motricity Index strength assessments for lower extremity in post stroke hemiparesis. *Med J Islam Repub Iran*. 2012 February; 26(1): 27–30.

<sup>54</sup> Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990 Jul;53(7):576-9.

<sup>55</sup> Baricich A, Carda S, Bertoni M, Maderna L, Cisari C. A single-blinded, randomized pilot study of Botulinum Toxin type A combined with non-pharmacological treatment for Spastic foot. *J Rehabil Med*. 2008 Nov; 40(10):870-2. doi: 10.2340/16501977-0251.

<sup>56</sup> David Shaffer, M.D., Madelyn S. Gould, Ph.D. Hector Bird, M.D., Prudence Fisher, B.A. Adaptation of the Adult Global Assessment Scale.

<sup>57</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej po udarze  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_23\\_07\\_2009\\_toksyna\\_botulinowa\\_Botox\\_Dysport.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_23_07_2009_toksyna_botulinowa_Botox_Dysport.pdf)

<sup>58</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Stroke rehabilitation. Long-term rehabilitation after stroke. June 2013. NICE clinical guideline 162.

<sup>59</sup> National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag499>.

- <sup>60</sup> Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO). *Cerebrovascular Diseases*, 2008; 25: 457–507.
- <sup>61</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning A national clinical guideline. June 2010.
- <sup>62</sup> Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.
- <sup>63</sup> New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Management 2010. <http://www.stroke.org.nz/resources/NZClinicalGuidelinesStrokeManagement2010ActiveContents.pdf>.
- <sup>64</sup> Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M, Hill MD, Davies-Schinkel C, Singh S, Phillips S, Canadian Stroke Strategy Best Practices and Standards Writing Group. Canadian best practice recommendations for stroke care. Ottawa (ON): Canadian Stroke Network; 2010 Dec 8. p. 99-128.
- <sup>65</sup> VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. Version 2.0 2010. [http://www.healthquality.va.gov/stroke/stroke\\_full\\_221.pdf](http://www.healthquality.va.gov/stroke/stroke_full_221.pdf).
- <sup>66</sup> Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2012; 46, 1 (supl. 1).
- <sup>67</sup> Prof. Dr. Joachim Liepert, Allensbach (Federführend), KAPITEL: Rehabilitation, Therapie des spastischen Syndroms, AWMF-Registernummer : 030/078, wrzesień 2012.
- <sup>68</sup> Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et. al. European Consensus Table On The Use Of Botulinum Toxin Type A In Adult Spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13–25.
- <sup>69</sup> Rayon des Nouveautés à l'hôpital, toxine botulique de type A (Botox, Dysport), INDICATION É TENDUE Á LA SPASTICITÉ DES MEMBRES: UNE EFFICACITÉ VARIABLE, Texte intégral, correspondant au résumé publié dans *Rev Prescrire* 2007; 27 (282): 257.
- <sup>70</sup> Consensus Statement on the Use of Botulinum Neurotoxin to Treat Spasticity in Adults. *P & T*. 2006; 31(11).
- <sup>71</sup> Sławek J., Bogucki A., Banach M., et. al. Toksyna botulinowa typu A w leczeniu spastyczności u dorosłych – stanowisko interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 6: 443–445.
- <sup>72</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox. <http://leki-informacje.pl/> [dostęp 30.09.2015 r.].
- <sup>73</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego: „Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: 161; 163; 169)”, Analiza Weryfikacyjna, 2014 rok.
- <sup>74</sup> Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802013dsoz,5837.html> [dostęp: 07.12.2015].
- <sup>75</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp: 07.12.2015].

<sup>76</sup> Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882013dsoz,5849.html> [dostęp: 07.12.2015].

<sup>77</sup> McIntyre A, Lee T, Janzen S, Mays R, Mehta S, Teasell R. Systematic review of the effectiveness of pharmacological interventions in the treatment of Spasticity of the hemiparetic Lower Extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2012 Nov-Dec;19(6):479-90. doi: 10.1310/tsr1906-479.

<sup>78</sup> Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, Salter K, Sequeira K, Teasell R. Does the treatment of Spastic equinovarus deformity following stroke with Botulinum Toxin increase Gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1419-27.

<sup>79</sup> Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010;257:1330–1337.

<sup>80</sup> Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke: a randomized, double-blind trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998;77:510–515.

<sup>81</sup> Hesse S, Lucke D, Malezic M, et al. Botulinum toxin treatment for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1321–1324.

<sup>82</sup> Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455–460.

<sup>83</sup> Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 532–535.

<sup>84</sup> Rousseaux M, Compere S, Launay MJ, Kozlowski O. Variability and predictability of functional efficacy of botulinum toxin injection in leg spastic muscles. *J Neurol Sci* 2005; 232: 51–57.

<sup>85</sup> Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, Ozcan O. Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 75–81.

<sup>86</sup>[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/96/original/Biuletyn\\_2009\\_02\\_MND.pdf?1282749746](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/96/original/Biuletyn_2009_02_MND.pdf?1282749746) (ostatni dostęp: 22.10.2015).

<sup>87</sup>[http://bip.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/92/original/Biuletyn\\_2008\\_02\\_MND.pdf?1282749654](http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/92/original/Biuletyn_2008_02_MND.pdf?1282749654) (ostatni dostęp: 22.10.2013).

<sup>88</sup>[http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty\\_lecznicze/PIKomunikatyArch/20070727\\_botox.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/20070727_botox.pdf) (ostatni dostęp: 22.10.2015).

<sup>89</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm460726.htm> (ostatni dostęp: 22.10.2015).

<sup>90</sup><http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070366.htm> (ostatni dostęp: 22.10.2015).

<sup>91</sup><http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm143819.htm> (ostatni dostęp: 22.10.2015).

<sup>92</sup><http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149574.htm> (ostatni dostę: 22.10.2015).

<sup>93</sup><http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174949.htm> (ostatni dostę: 22.10.2015).

<sup>94</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/botulinum-toxin-products-rare-but-serious-risks> (ostatni dostę: 22.10.2015).