

# Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie

Analiza kliniczna

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Pfizer Polska sp. z o.o.  
Żwirki i Wigury 16B  
02-090 Warszawa  
Polska



# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Metodyka.....</b>	<b>14</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	16
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
3.5 Metody syntezy danych .....	19
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>20</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....	20
4.1.1 Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy .....	22
4.1.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	22
4.1.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	26
4.1.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	26
4.1.1.4 Opis populacji .....	31
4.1.1.5 Opis punktów końcowych .....	35
4.1.1.6 Podsumowanie charakterystyki badań wtórnych włączonych do przeglądu .....	38
4.1.2 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych .....	56
4.1.2.1 Śmiertelność.....	56
4.1.2.2 Jakość życia .....	58
4.1.2.3 Bezpieczeństwo terapii .....	59
4.1.2.4 Wpływ na gospodarkę lipidową .....	65
4.1.2.5 Wpływ na stan układu mięśniowo-szkieletowego.....	66
4.1.2.6 Wpływ na parametry antropometryczne.....	73
4.1.2.7 Wpływ na metabolizm glukozy.....	75
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	78
4.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	80
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	80
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	84
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	86
4.2.1.4 Opis populacji .....	88
4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....	92
4.2.1.6 Heterogeniczność badań .....	94
4.2.2 Analiza skuteczności somatropiny w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie).....	96

4.2.2.1	Jakość życia .....	96
4.2.2.2	Niezależność funkcjonalna .....	100
4.2.2.3	Funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze i reakcje emocjonalne.....	100
4.2.2.4	Skład kości .....	102
4.2.2.5	Markery tworzenia i resorpcji i kość .....	104
4.2.2.6	Skład i masa ciała .....	104
4.2.2.7	Parametry biochemiczne krwi.....	105
4.2.2.8	Wydolność wysiłkowa i siła mięśni nóg.....	111
4.2.3	Bezpieczeństwo somatropiny w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie) .....	112
4.3	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	113
4.4	Analiza efektywności praktycznej .....	115
<b>5</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>131</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>133</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	133
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych.....	136
6.3	Wyniki końcowe z przeglądu badań rzeczywistej praktyki klinicznej.....	138
6.4	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	140
<b>7</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>142</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>143</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	143
8.2	Skala AMSTAR.....	147
8.2.1	Formularz AMSTAR.....	147
8.2.2	Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR.....	149
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	150
8.4	Skala NICE dla badań jednoramiennych .....	152
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	153
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....	155
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań efektywności praktycznej .....	156
8.8	Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej.....	157
8.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	161
8.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....	162
8.11	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....	170
8.11.1	Kwestionariusz HSCL-58.....	170
8.11.2	Kwestionariusz SF-36 .....	173
8.11.3	Formularz KIMS PLSF (pytanie 11).....	176
8.11.4	Kwestionariusz AGHDA .....	177
8.11.5	Skala FIW.....	178
8.11.6	Skala DRS.....	179
8.11.7	Skala GOSE .....	181
8.11.8	Test GOAT .....	182

8.11.9	Test T/WT .....	183
8.11.10	Skala FSS .....	188
8.11.11	Kwestionariusz PHQ-9 .....	189
8.11.12	Skala BSI .....	190
8.11.13	Skala SWLS .....	193
8.11.14	Kwestionariusz RPQ .....	194
8.12	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel) .....	195
8.13	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	197
<b>Spis rycin .....</b>		<b>198</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>200</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>203</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności, (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>AO-GHD</b>	Niedobór hormonu wzrostu o początku w wieku dorosłym (ang. <i>adult-onset GHD</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BFM</b>	Masa tkanki tłuszczowej (ang. <i>body fat mass</i> ).
<b>BMC</b>	Zawartość minerałów w kościach (ang. <i>bone mineral content</i> )
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i> )
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CO-GHD</b>	Niedobór hormonu wzrostu o początku w dzieciństwie (ang. <i>childhood-onset GHD</i> )
<b>DALY</b>	Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FN</b>	Szyjka kości udowej (ang. <i>femoral neck</i> )
<b>GHD</b>	Somatotropinowa niedoczynność przysadki, niedobór hormonu wzrostu (ang. <i>growth factor deficiency</i> )
<b>HDL</b>	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HR</b>	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGF-1</b>	Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. <i>insulin-like growth factor 1</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>LBM</b>	Beztłuszczowa masa ciała (ang. <i>lean body mass</i> ).
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>LS</b>	Odcinek lędźwiowy kręgosłupa (ang. <i>lumbar spine</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnic (ang. <i>mean difference</i> )
<b>n.d.</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>rGH, GH</b>	Rekombinowany hormon wzrostu (ang. <i>recombinant growth hormone</i> )
<b>RWE</b>	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world evidence</i> )
<b>SEM</b>	Standardowy błąd średniej (ang. <i>standard error of the mean</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i> )

<b>TB</b>	Ciałe ciało (ang. <i>total body</i> ).
<b>TF</b>	Cały przekrój kości udowej (ang. <i>total femur</i> )
<b>WHR</b>	Wskaźnik talia-biodra (ang. <i>waist-hip ratio</i> )
<b>WMD</b>	Ważona średnia różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Niedobór hormonu wzrostu to jednostka chorobowa charakteryzująca się wydzielaniem niewystarczającej, dla płci i wieku, ilości hormonu wzrostu, co prowadzi do upośledzenia wzrastania. Niedobór hormonu wzrostu może wynikać z zaburzonej czynności przysadki mózgowej lub podwzgórza. Mogą to być zarówno zaburzenia wrodzone jak i nabyte. Znaczny odsetek przypadków zaburzeń jest o podłożu idiopatycznym.

Według danych rejestru pacjentów KIMS (ang. *Pfizer International Metabolic Database*, dawniej *Phramacia*) opublikowanych w 2009 roku do najbardziej powszechnych przyczyn występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki u dorosłych należą guzy przysadki (44%) oraz czaszkogardlak (11%). Ponadto wśród wszystkich pacjentów około 16% stanowią przypadki o podłożu idiopatycznym. Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych można podzielić na dwa typy w zależności od momentu wystąpienia choroby: niedobór o początku w wieku dziecięcym (ang. *childhood-onset growth hormone deficiency* - CO-GHD) oraz niedobór o początku w wieku dorosłym (ang. *adults-onset growth hormone deficiency* - AO-GHD). Objawy podmiotowe wskazujące na niedobór hormonu wzrostu u dorosłych to m.in. osłabienie, uczucie ciągłego zmęczenia, zły nastrój, zmniejszenie energii życiowej, pogorszenie kontaktów towarzyskich, poczucie pogorszenia jakości życia oraz brak poczucia zdrowia. Wśród objawów przedmiotowych wymienia się: redukcję masy i siły mięśniowej, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, osłabienie i przerzedzenie włosów, pogorszenie kondycji skóry, zmniejszone pocenie, często nadciśnienie i cechy niewydolności serca, zaburzenia metabolizmu lipidowego sprzyjające rozwojowi miażdżycy (wzrost cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, trójglicerydów oraz spadek frakcji HDL), zmiany zanikowe lewej komory mięśnia sercowego, zmniejszona gęstość mineralna kości oraz zaburzenia czynności nerek. Ponadto u pacjentów z GHD z zaburzeniami metabolizmu lipidów zwykle występuje otyłość i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej. Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów cierpią na insulinooporność związaną najprawdopodobniej z akumulacją tłuszczów w organizmie. Ponadto w tej grupie pacjentów odnotowuje się zwiększony poziom insuliny na czczo oraz zwiększoną częstość występowania cukrzycy typu 2. Z kolei, pacjenci z zaburzeniami metabolizmu białek mają obniżoną biosyntezę białek, a także zmniejszony transport aminokwasów do komórek. Najpoważniejsze konsekwencje długotrwałej, ciężkiej postaci GHD u osób dorosłych związane są ze zwiększoną częstotliwością zgonów w wyniku powikłań sercowo-naczyniowych, ze złamaniami kości z powodu osteoporozy, a także ze znacznym pogorszeniem jakości życia. Standaryzowane współczynniki umieralności oszacowane w badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki wskazują na zwiększoną śmiertelność (standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) równy 1,99). Ponadto, zauważalna jest różnica w śmiertelności pacjentów poddanych terapii hormonem wzrostu w stosunku do tych nieleczonych, na co wskazuje ponad dwukrotnie mniejsza wartość SMR w populacji pacjentów leczonych hormonem wzrostu (SMR = 1,15 w porównaniu do SMR = 2,40).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że możliwa jest tylko jedna metoda leczenia ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych tj. terapia substytucyjna hormonem wzrostu.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii somatropiną w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na



stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją i rejestry pacjentów. W uzasadnionych przypadkach kwalifikowano również badania obserwacyjne. Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w podręczniku *Cochrane*. Jakość badań jednoramiennych oceniano wg skali NICE, a badań wtórnych wg skali AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez przynajmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zidentyfikowano 19 przeglądów literatury, w tym 13 przeglądów systematycznych. Sześć przeglądów uzyskało wysoką ocenę wg skali AMSTAR, jedenaście uzyskało ocenę umiarkowaną, a dwa ocenę niską. We włączonych przeglądach oceniano skuteczność terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu o różnej etiologii.

Ocena umieralności przeprowadzona została na podstawie 3 badań wtórnych obejmujących w sumie ponad 59 000 pacjentów. Porównanie populacji pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych za pomocą hormonu wzrostu z populacją, która nie była leczona wskazuje na znamienne różnicę w umieralności na niekorzyść pacjentów nieleczonych (SMR = 0,34; 95% CI: 0,15; 0,74). W porównaniu z populacją ogólną nie wykazano istotnych różnic lub wykazano niewielki wzrost umieralności wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych hormonem wzrostu (SMR = 1,15; 95% CI: 1,05; 1,24). Z kolei, wśród pacjentów nieleczonych wykazano ponad dwukrotnie większe ryzyko zgonu w porównaniu do populacji ogólnej (SMR = 2,40; 95% CI: 1,46; 3,34).

Ocena jakości życia przeprowadzona na podstawie 5 włączonych badań wtórnych obejmujących niemal 5500 osób wykazała znamienne poprawę wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu względem pacjentów niepoddawanych terapii. Największą poprawę obserwuje się w pierwszym roku terapii. W kolejnych latach obserwuje się wolniejszy wzrost jakości życia, aż do poziomu obserwowanego w dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej.

Terapia hormonem wzrostu jest uznawana za bezpieczną. Bezpieczeństwo terapii oceniono na podstawie 10 badań wtórnych obejmujących niemal 70 000 osób. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów przyjmujących hormon wzrostu były obrzęki i sztywność stawów oraz zespół cieśni nadgarstka. Dodatkowo analizowano wpływ terapii na ryzyko wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych działań niepożądanych. Wykazano obniżone ryzyko progresji, wznowy lub wystąpienia nowotworów wtórnych (RR = 0,69; 95% CI: 0,59; 0,82) wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu w porównaniu do pacjentów nieleczonych cierpiących na niedobór hormonu wzrostu. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienne wyższego ryzyka wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych ciężkich działań niepożądanych wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych za pomocą hormonu wzrostu względem dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej. Zaobserwowano znamienne zwiększone ryzyko wystąpienia udaru (RR = 2,07; 95% CI: 1,52; 2,83) wśród pacjentów nieleczonych hormonem wzrostu w porównaniu do pacjentów leczonych.

Oceniano również wpływ terapii somatropiną na punkty końcowe dotyczące gospodarki lipidowej, oceny stanu układu mięśniowo-szkieletowego, parametrów antropometrycznych, metabolizmu glukozy oraz poziomu IGF-1.

Na podstawie zestawienia wyników 5 włączonych przeglądów systematycznych (uwzględniających ponad 4800 osób) oceniających wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową wykazano pozytywny wpływ na ograniczenie dyslipidemii. Zaobserwowano znamiennej redukcję poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz wzrost frakcji HDL. Z kolei, nie zaobserwowano istotnego wpływu hormonu wzrostu na poziom trójglicerydów. Wykazano wpływ poprawy dyslipidemii na obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zestawienie wyników 10 badań wtórnych (ponad 8600 pacjentów), w których oceniano wpływ terapii hormonem wzrostu na stan układu mięśniowo-szkieletowego wykazało znamiennej wpływ na gęstość mineralną kości oraz zawartość minerałów w kościach. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu obniża się w trakcie terapii, aż do osiągnięcia poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej. Terapia hormonem wzrostu korzystnie wpływa na wydolność mięśniową pacjentów.

W 6 włączonych badaniach wtórnych, obejmujących niemal 8000 pacjentów, oceniano wpływ terapii hormonem wzrostu na parametry antropometryczne takie jak masa ciała, beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, BMI czy obwód talii lub bioder. Wykazano znamiennej wpływ hormonu wzrostu na redukcję całkowitej masy tłuszczu oraz na wzrost beztłuszczowej masy ciała.

Zestawienie 5 włączonych badań, obejmujących ponad 3200 pacjentów, w których oceniano wpływ terapii hormonem wzrostu na metabolizm glukozy nie wykazało jednoznacznego wpływu na ten parametr. Nie odnotowano znamiennej różnic w poziomie glukozy i insuliny. Nie wykazano również jednoznacznego wpływu na ryzyko wystąpienia cukrzycy w populacji chorych na niedobór hormonu wzrostu.

W 4 przeglądach przedstawiono zmiany w poziomie IGF-1 jako ocenę skuteczności stosowania terapii hormonem wzrostu. W kolejnych 4 przeglądach podano informacje o monitorowaniu poziomu IGF-1 w celu dostosowywania dawki przyjmowania hormonu wzrostu. We wszystkich przeglądach, w których zaprezentowano wartości tego parametru (na początku, w trakcie i po zakończeniu terapii) zanotowano dodatnie zmiany, wskazujące na zmniejszenie niedoboru hormonu wzrostu.

Zidentyfikowane badania wtórne potwierdzają skuteczność somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. Szczególnie należy zwrócić uwagę na obniżenie umieralności, poprawę jakości życia, obniżenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, podwyższenie frakcji HDL, poprawę parametrów kostnych i wydolności wysiłkowej, obniżenie masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała. Ponadto wykazano korzystny profil bezpieczeństwa leku wyrażony poprzez pozytywny wpływ na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej. Nie wykazano natomiast poprawy w metabolizmie glukozy, obniżeniu masy ciała, BMI oraz poziomu trójglicerydów.

## **Wyniki analizy efektywności praktycznej**

Do analizy efektywności praktycznej somatropiny włączono jeden przegląd systematyczny, w którym dokonano analizy danych pochodzących z dziewięciu dostępnych rejestrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów hormonu wzrostu, w tym rejestrze KIMS. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pochodzące z dwóch rejestrów, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów: KIMS oraz HypoCSS. Na podstawie dwóch rejestrów, w których uwzględniono ponad 26 000 pacjentów można zaobserwować, iż stosowanie GH skutecznie redukuje ryzyko zgonu i wystąpienia nowotworów. Ponadto stosownie GH jest bezpieczne w populacji pacjentów z GHD.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd publikacji przygotowanych na podstawie danych z rejestrze KIMS. W rejestrze KIMS w latach 1994-2012 zebrano informacje dotyczące ponad 16 000 dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych preparatem Genotropin® lub nieleczonych hormonem wzrostu.

Do niniejszej analizy włączono sześć publikacji dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania preparatu Genotropin® w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu wśród dorosłych pacjentów lub młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zebranych w rejestrze pacjentów KIMS.

Trzy z sześciu publikacji dotyczyły analizy wpływu terapii hormonem wzrostu na jakość życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w porównaniu do dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej. Analiza danych z rejestru pacjentów KIMS wykazała znamiennej wpływ terapii hormonem wzrostu na jakość życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Znamiennej korzyść dla pacjentów obserwuje się już w pierwszym roku terapii. W kolejnych latach następuje dalsza poprawa aż do osiągnięcia jakości życia podobnej do populacji ogólnej (po około siedmiu latach leczenia).

Trzy pozostałe publikacje dotyczyły analizy gospodarki lipidowej, parametrów antropometrycznych, metabolizmu glukozy oraz stanu układu mięśniowo-szkieletowego, które wpływają na profil ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i złamań oraz na jakość życia. Wykazano spadek odsetka pacjentów z podwyższonym cholesterolem całkowitym (spadek o około 15 punktów procentowych w ciągu 6 lat terapii), podwyższonym poziomem frakcji LDL (spadek o około 20 punktów procentowych) oraz nieprawidłowym wynikiem kwestionariusza QoL-AGHDA (spadek o 30 punktów procentowych). Wyniki analizy włączonych publikacji potwierdzają, że dorośli z niedoborem hormonu wzrostu mają niekorzystny profil lipidowy, a co za tym idzie podwyższony profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Terapia hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zmniejsza stężenia cholesterolu całkowitego i LDL. Na podstawie danych dotyczących charakterystyki pacjentów z rejestru KIMS oraz pacjentów z populacji ogólnej wyznaczono średnie 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych przy pomocy 3 algorytmów: Framingham, PROCAM, oraz ESC Score. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone przed rozpoczęciem terapii było wyższe wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w porównaniu do populacji ogólnej, jednak jedynie w przypadku algorytmu PROCAM uzyskano wynik istotny statystycznie ( $p = 0,03$ ), a w pozostałych przypadkach wyniki nie były znamienne ( $p = 0,1$  oraz  $p = 0,12$ ). Po roku terapii nie zaobserwowano znamiennej zmian zarówno w grupie badanej jak i w populacji kontrolnej. W grupie leczonej hormonem po dwóch latach terapii zaobserwowano znamienne obniżenie 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obliczone za pomocą wszystkich algorytmów. Po czterech latach terapii 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone za pomocą algorytmów Framingham oraz ESC Score było znamiennej niższe w grupie leczonej w porównaniu do wartości początkowej, natomiast w PROCAM nie wykazano istotności statystycznej. Po czterech latach 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie kontrolnej wyznaczone przy pomocy wszystkich trzech algorytmów było znamiennej wyższe od wartości początkowej oraz względem grupy pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych za pomocą terapii hormonem wzrostu.

Wyniki analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na znaczną poprawę jakości życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych przy pomocy preparatu Genotropin®, którzy po długotrwałej terapii osiągają taką samą jakość życia jak dopasowana, zdrowa populacja ogólna. Wykazano, że pomimo znacznych różnic w ocenie jakości życia przed terapią w różnych subpopulacjach, wszyscy pacjenci osiągają znamiennej poprawę jakości życia już po roku od rozpoczęcia terapii. Ponadto wykazano znamiennej pozytywny wpływ terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu na gospodarkę lipidową oraz parametry antropometryczne, które mają wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obliczone 10-letnie ryzyko wystąpienia takich zdarzeń po 4 latach terapii jest znamiennej niższe w porównaniu do wartości początkowej oraz w porównaniu do dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej.

## **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy 2 badania RCT (Bollerslev 2005, Dubiel 2018) oraz badanie otwarte Jorgensen 2011 będące fazą przedłużoną badania Bollerslev 2005.

Przeprowadzona we włączonych badaniach ocena jakości życia wykazała znamiennej poprawę w badaniach Bollerslev 2005 oraz Jorgensen 2011. Z kolei, w badaniu Dubiel 2018 nie wykazano istotnej statystycznie poprawy jakości życia względem placebo. Ponadto w badaniu Dubiel 2018 wykazano znamiennej poprawę niezależności funkcjonalnej.

W badaniu Jorgensen 2011 wykazano znamienne wpływy terapii GH na parametry kostne. W badaniu Bollerslev 2005 oraz w fazie przedłużonej Jorgensen 2011 odnotowano istotny wpływ terapii GH na wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej. W obydwu włączonych badaniach wykazano również znamienne poprawy w wydolności wysiłkowej organizmu, jednak bez przyrostu siły mięśni. Włączone badania nie były spójne w ocenie wpływu hormonu wzrostu na gospodarkę lipidową oraz metabolizm glukozy. W badaniu Dubiel 2018 nie odnotowano żadnych znamienych zmian względem placebo w tych parametrach, natomiast w badaniu Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 wykazano poprawę w niemal każdym ocenianym punkcie końcowym dotyczącym gospodarki lipidowej oraz metabolizmu glukozy. Obserwowane zmiany w poziomie IGF-1 pozwoliły na właściwe dostosowywanie dawki hormonu wzrostu, a także wskazały na istotną poprawę po zastosowaniu terapii GH.

## Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż somatropina stosowana w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie wykazuje lepszą skuteczność względem placebo. Wykazano, że terapia hormonem wzrostu obniża umieralność pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu względem pacjentów przyjmujących placebo. Obniżenie śmiertelności w części badań doprowadziło do poziomu umieralności porównywalnego z populacją ogólną. Ponadto, terapia hormonem wzrostu znacznie poprawia jakość życia pacjentów doprowadzając do wyrównania tego parametru względem dopasowanej, populacji ogólnej po długotrwałej terapii. Oceniano również wpływ terapii somatropiną na punkty końcowe dotyczące gospodarki lipidowej, oceny stanu układu mięśniowo-szkieletowego, parametrów antropometrycznych oraz metabolizmu glukozy. Wykazano istotny wpływ terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu na poprawę dyslipidemii oraz parametrów antropometrycznych w porównaniu do placebo. Ponadto, zaobserwowano, iż terapia trwająca dłużej niż 12 miesięcy ma znamienne wpływy na parametry kostne, siłę mięśni oraz wydolność wysiłkową organizmu. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu terapii hormonem wzrostu na metabolizm glukozy.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia hormonem wzrostu jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje pozytywny stosunek osiąganych korzyści do ryzyka stosowania. Wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wznowy, progresji lub wystąpienia nowotworów wtórnych wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu względem placebo. Nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia cukrzycy podczas terapii.

Zastosowanie preparatu Genotropin® (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie charakteryzuje się lepszym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do placebo. Terapia somatropiną może stanowić odpowiedź na potrzeby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu o różnej etiologii, w szczególności względem poprawy jakości ich życia oraz ograniczenia umieralności i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument: Analiza problemu decyzyjnego. (APD)

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli oraz młodzież po zakończeniu terapii promującej wzrastanie z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu
Interwencja (I)	Somatropina w dawkowaniu zgodnym z ChPL Genotropin®
Komparator (C)	Placebo
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Umieralność,</li><li>• jakość życia,</li><li>• bezpieczeństwo terapii,</li><li>• gospodarka lipidowa,</li><li>• stan układu mięśniowo-szkieletowego,</li><li>• parametry antropometryczne,</li><li>• metabolizm glukozy,</li><li>• poziom IGF-1.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania randomizowane z grupą kontrolną,</li><li>• badania wtórne,</li><li>• w uzasadnionych przypadkach badania obserwacyjne.</li></ul> Oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"><li>• badania obserwacyjne.</li></ul>

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Genotropin® w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Genotropin® w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe od wskazania zawartego w ChPL Genotropin® tj. stosowanie hormonu wzrostu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (ChPL Genotropin®). Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Genotropin® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Szersze uzasadnienie doboru komparatora zawarto w APD.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie:

- MEDLINE (PubMed): do 22.02.2019,
- EMBASE (Embase.com): do 22.02.2019,
- Cochrane Library: do 22.02.2019.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- publikacji dotyczących rejestru KIMS,
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwójkę badaczy [REDACTED], a następnie sprawdzona przez trzeciego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi

etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzech autorów [REDACTED].

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Do przeglądu badań pierwotnych włączano publikacje dotyczące preparatu Genotropin® opublikowane nie wcześniej niż w 2011 roku. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy odnaleziono wcześniejsze publikacje dotyczące włączonych badań. Ograniczenie czasowe dotyczące badań pierwotnych jest uzasadnione dużą liczbą dostępnych badań wtórnych opublikowanych po 2011 roku, w których uwzględniono znaczną liczbę badań pierwotnych. Szczegółowe kryteria selekcji badań pierwotnych przedstawiono w Tab. 2.

Do przeglądu badań wtórnych włączano przeglądy literatury (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Szczegółowe kryteria selekcji badań wtórnych przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Terapia somatropiną (preparat Genotropin®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Placebo Brak leczenia substytucyjnego	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Umieralność,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>gospodarka lipidowa,</li> <li>stan układu mięśniowo-szkieletowego,</li> <li>parametry antropometryczne,</li> <li>metabolizm glukozy.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane opublikowane nie wcześniej niż w 2011 roku dotyczące preparatu Genotropin®,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach badania obserwacyjne lub badania opublikowane przed 2011 rokiem.</li> </ul> Oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>artykuły przeglądowe i pogładowe,</li> <li>badania randomizowane dotyczące innych preparatów,</li> <li>badania randomizowane dotyczące preparatu Genotropin® opublikowane przed 2011 rokiem.</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>W uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski



Tab. 3. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci oraz młodzież z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Terapia somatropiną	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Placebo tj. brak leczenia przyczynowego	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umieralność,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii,</li> <li>• gospodarka lipidowa,</li> <li>• stan układu mięśniowo-szkieletowego,</li> <li>• parametry antropometryczne,</li> <li>• metabolizm glukozy.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.
Typ badań	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez Przeglądy nie nazwane przez autorów systematycznymi, ale niosące istotny ładunek informacji klinicznych.	Artykuły przeglądowe i pogładowe, abstrakty konferencyjne
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji.</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez dwoje z autorów opracowania ██████████, a następnie sprawdzane niezależnie przez trzeciego badacza ██████████, pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,

- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR. Zastosowane kryteria oceny oraz wyniki oceny przedstawiono w aneksie 8.2. (AMSTAR)

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisanej w podręczniku *Cochrane Handbook*.

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 4).

**Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych. (AOTMiT 2016)**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (ang. *odds ratio*, *OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, *HR*), wraz z 95% przedziałem ufności (95% *CI*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

Założono, że w sytuacji, gdy dany punkt końcowy byłby oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzana zostałaby metaanaliza skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Nie wykonano metaanalizy ponieważ we włączonych badaniach pierwotnych nie zaobserwowano tożsamych punktów końcowych. Do analizy wykorzystywano program Microsoft Excel 2016.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań wtórnych somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

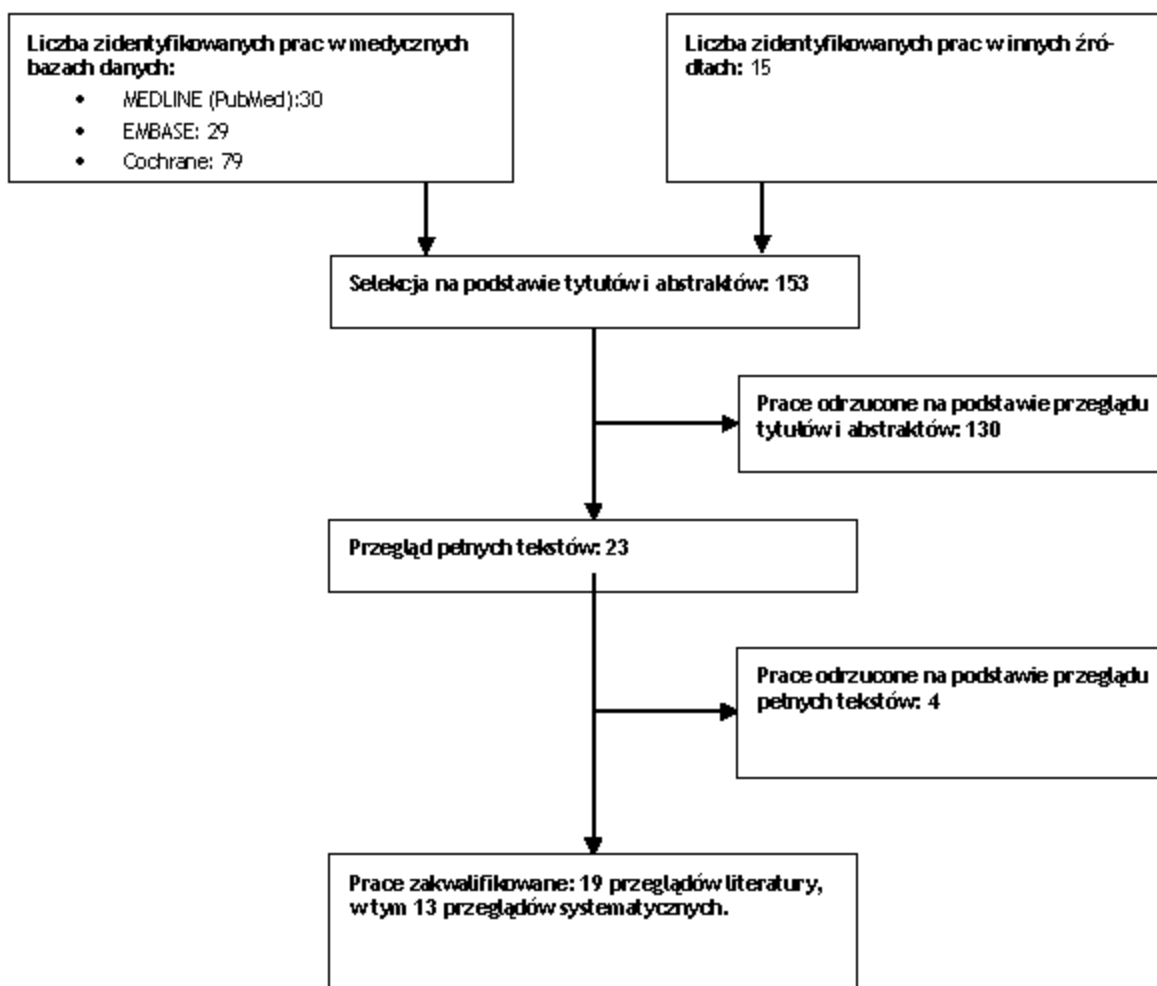
Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzy osoby [REDAKTOR].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań wtórnych przedstawiono na Ryc. 1.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy 19 przeglądów literatury, w tym 13 przeglądów systematycznych.

Jakość włączonych badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR. Kryteria oceny zastosowane w niniejszej skali oraz wyniki przeprowadzonej oceny przedstawiono w aneksie 8.2. (AMSTAR)

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.1.1 Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie zidentyfikowano i włączono do analizy 19 badań wtórnych, w tym 13 przeglądów systematycznych. Dokładną listę włączonych oraz odrzuconych badań wtórnych przedstawiono w aneksach 8.5 oraz 8.6.

### 4.1.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do wszystkich przeglądów kwalifikowani byli pacjenci z GHD o różnej etiologii i zdiagnozowani w różnym wieku tj. GHD-AO oraz GHD-CO. We włączonych przeglądach nie ograniczono się do konkretnego preparatu lub grupy preparatów zawierających somatropinę. Autorzy 13 z 19 włączonych badań wtórnych opisali przeprowadzony przegląd jako systematyczny. W przypadku dziesięciu przeglądów autorzy przeprowadzili metaanalizy, natomiast w pozostałych przypadkach wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

W poszczególnych badaniach wtórnych włączono zróżnicowaną liczbę badań pierwotnych - od 6 do 92 (średnio 23 badania). Zróżnicowana była również sumaryczna liczba uwzględnionych pacjentów tj. od 231 do ponad 46 000 (średnio ponad 6400 pacjentów w jednym badaniu wtórnym).

Różnice występują również pod względem włączanych do przeglądów typów badań pierwotnych: sześć opiera się wyłącznie na badaniach RCT, pięć opiera się jedynie na badaniach niższej jakości, a do pozostałych włączano zarówno badania RCT jak i badania niższej jakości.

Badania wtóre włączone do przeglądu systematycznego były w większości przypadków aktualne. Obejmowały artykuły, które zostały opublikowane do 2016 roku (ostatnia data odcięcia wyszukiwania to 21.07.2016). W siedmiu włączonych badaniach wtórnych data odcięcia wyszukiwania została ustalona nie wcześniej niż w 2014 roku. W przypadku sześciu badań wtórnych autorzy przeprowadzali wyszukiwanie przed 2012 rokiem.

Czas obserwacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądów był zróżnicowany i wynosił od 1 tygodnia do 15 lat. Średni czas obserwacji we włączonych badaniach pierwotnych nie przekraczał 12 miesięcy w przypadku sześciu badań wtórnych. Z kolei średni czas obserwacji był większy niż 12 miesięcy w sześciu przeglądach. W pozostałych badaniach średni czas obserwacji nie został wyznaczony.

Szczegółowy opis metodologii włączonych do niniejszej analizy badań wtórnych został przedstawiony w Tab. 5.

Tab. 5. Podsumowanie metodologii badań wtórnych włączonych do analizy.

Bada- nie	Liczba włą- czonych ba- dań (RCT/inne niż RCT)	Suma- ryczna li- czebność populacji	Czas obser- wacji	Sposób prezentacji wy- ników	Przeszukane bazy danych	Data odcięcia wyszukiwania	Temat kliniczny
Appel- man- Dijkstra 2013	23 (0/23)	27015	Od 5 do 15 lat	Opisowo przedstawiono liczbę badań z pozytywnym, neutralnym lub negatywnym wynikiem; przegląd systematyczny.	MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library	01.09.2012	Wpływ długoterminowego leczenia GH u dorosłych pacjentów z GHD.
Anwert 2005	15 (8/7)	800	6 mc	Opisowe wyniki z przedstawionymi i wynikami poszczególnych badań.	bd	bd	Ocena wpływu leczenia GH na QoL u pacjentów z GHD.
Barake 2014	31 (9/22)	1403	13 badań: poniżej 12 mc, 18 badań: powyżej 12 mc (od 18 do 180 mc)	Metaanaliza badań RCT i jednoramiennych z podziałem na badania trwające mniej niż 12 miesięcy lub więcej niż 12 miesięcy.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library	01.09.2012	Wpływ terapii GH na BMD i/lub BMC.
Bryant 2002	17 (17/0)	892	6 mc, jedno badanie poniżej 6 mc, dwa powyżej 6 mc	Opisowe wyniki z przedstawionymi i wynikami poszczególnych badań; przegląd systematyczny.	Cochrane Library, MEDLINE, Healthstar, EMBASE, NHS Economic Evaluations Database, PubMed, Science Citation Index/Social Sciences Citation Index, BIOSIS, EnconLit, PsycINFO, Index to Scientific Proceedings, Health Management Information Consortium, National Library of Medicine Gateway, National Research Register, Clinical Endocrinology	01.05.2001	Wpływ terapii GH na QoL.
Giaguli 2017	24 (10/14)	952	Od 3 mc do 10 lat	Szczegółowe wyniki włączonych badań pierwotnych, a następnie opisowy wynik zestawienia. Obliczony wpływ GHD na ryzyko sercowo-naczyniowe; przegląd systematyczny.	MEDLINE	31.12.2015	Wpływ terapii GH na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zarówno w izolowanym deficycie GH (GHD) jak i w kompensowanej niedoczynności przysadki, w tym GHD u dorosłych (> 18 lat).
Hazem 2012	54 (54/0)	3438	Od 3 do 24 mc	Wyniki opisowe oraz metaanaliza - w zależności od możliwości ich wykonania; przegląd systematyczny.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, PsycINFO, CINAH	01.04.2011	Wpływ terapii GH na QoL i skład ciała.



Bada- nie	Liczba włą- czonych ba- dań (RCT/inne niż RCT)	Suma- ryczna li- cze bność populacji	Czas obser- wacji	Sposób prezentacji wy- ników	Przeszukane bazy danych	Data odcięcia wyszukiwania	Temat kliniczny
Jasim 2016	15 (0/15)	46148	Od 3,5 do 16,1 lat, średnio 5,7 lat	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Sco- pus	01.04.2015	Ocena długoterminowych zdarzeń niepożądanych u dorosłych pacjen- tów z niedoczynnością przysadki, leczonych GH i zgłaszających roz- wój lub progresję guza przysadko- wego, nowotwór złośliwy lub udar mózgowo-naczyniowy.
Koks- hoom 2011	11 (2/9)	534	Od 6 mc do 10 lat, średnio 2,2 roku	Opisowo przedstawiono liczbę badań z pozytywnym, neutralnym lub negatywnym wynikiem; prze- gląd systematyczny.	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE, CINAHL, Academic Search Premier	bd	Skuteczność leczenia GH wśród starszych pacjentów z GHD.
Li 2016	9 (0/9)	11191	Od 2,3 do 14,5 lat, średnio 7,8 lat	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	PubMed, Web of Science, China Na- tional Knowledge Infrastructure, baza danych WanFang	21.07.2016	Ocena ryzyka wystąpienia nowo- tworu wśród dorosłych leczonych i nieleczonych GH.
Maison 2004	37 (37/0)	1377	od 1 tygodnia do 18 mc, śred- nio 6,5 mc	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	MEDLINE, EMBASE, baza danych Biosis	01.04.2003	Wpływ leczenia GH na czynniki ry- zyka chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z GHD.
Newman 2015	22 (22/0)	1153	Powyżej 6 mc	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań.	PubMed, Cochrane Library, EMBASE	01.09.2012	Ocena skuteczności stosowania niż- szej i wyższej dawki GH.
Pappa- chan 2015	6 (0/6)	19153	bd	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library	31.03.2014	Ocena badań raportujących SMR u dorosłych pacjentów z niedoczyn- nością przysadki i korzyści wynika- jących z leczenia GH.
Rubenc 2009	15 (15/0)	306	Od 3 do 12 mc (średnio 6,3 mc)	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE	01.02.2007	Wpływ leczenia GH na wydolność sercową i siłę mięśni u dorosłych pacjentów z GHD.
Shen 2015	15 (0/15)	6288	9 badań od 0,5 do 18,8 lat, po- zostałe bd	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library	01.02.2014	Oszacowanie potencjalnej zależno- ści między stosowaniem GH, a na- wrotem /progresją guza wewnątrz- czaszkowego.
Sto- chholm 2015	92 (9/83)	bd	≥3 mc (RCT) ≥12 mc (bada- nia otwarte)	Opisowe wyniki z przedstawio- nym i wynikami poszczególnych badań; przegląd systematyczny.	PubMed	01.10.2014	Ocena wpływu stosowania terapii GH na metabolizm glukozy i dłu- goterminowe bezpieczeństwo.
van Bun- deren 2014	21 (0/21)	bd	bd	Opisowe wyniki z przedstawio- nym i wynikami poszczególnych badań; przegląd systematyczny.	PubMed, EMBASE, Wiley/Cochrane Li- brary	01.02.2014	Skuteczność i bezpieczeństwo GH w chorobach sercowo-naczynio- wych, udarach, złamaniach, nowo- tworach, nawrotach nowotworów i cukrzycy.

Bada- nie	Liczba włą- czonych ba- dań (RCT/inne niż RCT)	Suma- ryczna li- cze bność populacji	Czas obser- wacji	Sposób prezentacji wy- ników	Przeszukane bazy danych	Data odcięcia wyszukiwania	Temat kliniczny
Wid- dowson 2008	11 (11/0)	268	Od 6 do 18 mc, średnio 8,9 mc	Opisowe, wielkości efektu.	MEDLINE	01.01.2008	Skuteczność GH w wydolności wysił- kowej wśród pacjentów z GHD.
Wid- dowson 2009	8 (8/0)	231	Od 3 do 12 mc, średnio: 6,7 mc	Wyniki opisowe oraz metaanalizy - w zależności od możliwości ich wykonania.	MEDLINE	01.01.2009	Wpływ leczenia GH na poprawę siły mięśni wśród dorosłych pacjentów z GHD.
Xue 2013	20 (bd)	936	Od 0,5 do 15 lat, średnio 3,6 lat	Metaanaliza wyników poszczegól- nych badań; przegląd systema- tyczny.	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library	01.12.2012	Skuteczność GH w poprawie gęsto- ści mineralnej kości u dorosłych z GHD.

#### **4.1.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Ocenę wiarygodności wtórnych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg skali AMSTAR (aneks 8.2). Sześć przeglądów zostało ocenionych jako przeglądy wysokiej jakości, jedenaście uzyskało ocenę umiarkowaną, a dwa przeglądy ocenę niską. Szczegółowa ocena została przedstawiona w rozdziale 8.2.2.

#### **4.1.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach**

We włączonych do przeglądu badaniach wtórnych najczęściej nie ograniczano czasu trwania terapii - z wyjątkiem badań: Appelman-Dijkstra 2013 - w którym wymagano by terapia trwała co najmniej 5 lat, Newman 2015 - gdzie terapia musiała trwać przynajmniej 6 miesięcy oraz Stochholm 2015 - w którym wymogiem było aby terapia trwała powyżej 3 lub 12 miesięcy w przypadku odpowiednio badań RCT i badań obserwacyjnych.

Wiek pacjentów w większości badań był ograniczony do dorosłych pacjentów (powyżej 18 roku życia). Wyjątkiem było badanie Kokshoorn 2011, w którym udział brali pacjenci powyżej 60 roku życia.

Etiologia GHD akceptowana w poszczególnych badaniach wtórnych była zróżnicowana. W części przeglądów nie włączano badań, w których udział brali pacjenci z akromegalią (Barake 2014, Giagulli 2017, Pappachan 2015, Newman 2015).

Do przeglądów nie były włączane badania opisujące nieoryginalne dane, inne przeglądy, badania ankietowe oraz przekrojowe.

Włączone badania wtórne były zróżnicowane pod względem ocenianych punktów końcowych - w części badań nie ograniczano punktów końcowych (np. Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Maison 2004, Newman 2015). Z kolei, w innych autorzy skupiali się na wybranych obszarach działania hormonu wzrostu np. w obrębie wpływu na układ mięśniowo-szkieletowy (Xue 2013, Widdowson 2008, Rubeck 2009), jakości życia (Arwert 2005, Bryant 2002) czy bezpieczeństwie terapii (Shen 2015, Stochholm 2015, Jasim 2016). Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych z poszczególnych przeglądów przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia badań pierwotnych z poszczególnych badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Appelman-Dijkstra 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania wpływu GH na parametry biochemiczne, metaboliczne, antropometryczne, stan kości, QoL, siłę mięśni, śmiertelność oraz działania niepożądane;</li> <li>• badania dotyczące dorosłych pacjentów z GHD-AO lub GHD-CO leczonych przez co najmniej 5 lat;</li> <li>• badania w języku angielskim;</li> <li>• tylko oryginalne artykuły.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania leczenia GH poniżej 5 lat;</li> <li>• badania opisujące tylko populację dzieci;</li> <li>• nieoryginalne dane z badań.</li> </ul>
Arwert 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ilościowe dane dotyczące wpływu leczenia GH na QoL u dorosłych pacjentów z GHD;</li> <li>• badania kontrolowane placebo, badania krzyżowe lub badania otwarte;</li> <li>• wykorzystanie kwestionariusza do pomiaru jakości życia ze znaną jakością psychometryczną;</li> <li>• czas trwania terapii to od 3 miesięcy do 20 miesięcy.</li> </ul>	bd
Barake 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie badania wpływu GH na BMD i/ lub BMC u ludzi, bez ograniczeń językowych i wielkości próby.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania dotyczące populacji zwierząt; przeglądy;</li> <li>• badana populacja: dzieci, młodzieży, dorastającej młodzieży, zespół Turnera, zespół Pradera-Williego, osteoporozy, zdrowych osób starszych, pacjentów hemodializowanych, GHD po wyleczonej akromegalii;</li> <li>• długotrwałe leczenie GH (raz w tygodniu);</li> <li>• badania stosujące inne techniki densytometryczne niż DXA;</li> <li>• badania trwające poniżej 6 miesięcy;</li> <li>• badania przekrojowe;</li> <li>• kohorty pacjentów z innych badań;</li> <li>• brak bezwzględnych danych BMC lub BMD (brak oryginalnych danych).</li> </ul>
Bryant 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania w języku angielskim dotyczące dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym GHD, włączając w to tych którzy kontynuują leczenie GH rozpoczęte w dzieciństwie;</li> <li>• punkty końcowe dotyczące pomiarów QoL;</li> <li>• przeglądy systematyczne z RCT lub RCT, które oceniają efekt GH w porównaniu z placebo (ocena ekonomiczna somatropiny u dorosłych musi włączać komparator lub placebo i ocenić zarówno koszty jak i punkty końcowe).</li> </ul>	bd

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Giagulli 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z izolowanym GHD lub GHD w połączeniu z inną niedoczynnością przysadki, gdy kompensowana jest terapią hormonalną przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo;</li> <li>• badania otwarte;</li> <li>• nieinterwencyjne badania kontrolne;</li> <li>• dane z rejestrów (<i>Real World Practice</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne i metaanalizy;</li> <li>• artykuły w języku innym niż angielski;</li> <li>• badania włączające pacjentów poniżej 18 roku życia;</li> <li>• GHD związane z innymi schorzeniem, które może wymagać suplementacji GH jako terapii podtrzymującej;</li> <li>• nieskompensowana niedoczynność przysadki;</li> <li>• otyłość;</li> <li>• GHD wśród pacjentów z wcześniejszą akromegalią;</li> <li>• dorośli, którzy przeszli białaczkę w wieku dziecięcym;</li> <li>• badania ankietowe lub przekrojowe;</li> <li>• badania GHD bez danych na temat leczenia;</li> <li>• niedostępność danych będących przedmiotem zainteresowania.</li> </ul>
Hazem 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane, równoległe, kontrolowane placebo badania kliniczne dot. leczenia GH dorosłych pacjentów (&gt;18 lat) z domniemanym GHD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania dotyczące leczenia GH krócej niż 3 miesiące;</li> <li>• niekompletne dane.</li> </ul>
Jasim 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oryginalne kontrolowane badania w dowolnym języku w których udział brało &gt;10 pacjentów;</li> <li>• badania oceniające ryzyko nawrotu guza przysadki, nowotworu złośliwego lub rozwoju udaru u pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych GH w porównaniu do pacjentów nie poddanych leczeniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykluczenie grup pacjentów z poszczególnych badań;</li> <li>• pacjenci bez historii poprzednich napromieniowań czaszki;</li> <li>• niedostępne dane obrazowania;</li> <li>• niekompletne dane dotyczące dawki i frakcji promieniowania;</li> <li>• nierozwiązywalne lub niestabilne warunki, wymienione jako przeciwwskazania lub środki ostrożności do terapii hormonem wzrostu, w tym dowody i podejrzenia występowania nowotworu złośliwego lub dowody na wystąpienie nowotworu przysadki lub inny nowotworu wewnątrzczaszkowego;</li> <li>• pacjenci z łagodnymi nowotworami, w tym z czaszkiogardlakiem;</li> <li>• pacjenci leczeni w UK, którzy mieszkali za granicą i pacjenci leczeni komercyjnym GH;</li> <li>• pacjenci leczeni GH poniżej 30 dni;</li> <li>• stosowanie terapii GH w czasie ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• ciężka choroba podczas ostatnich 6 miesięcy, ciąża, przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba nerek;</li> <li>• skurczowe ciśnienie krwi powyżej 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe powyżej 100 mmHg;</li> <li>• pacjenci z zależną lub niezależną od insuliny cukrzycą, nowotworem złośliwym lub leczeni przewlekle.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Kokshoom 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku &gt;60 lat z GHD leczeni GH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poniżej 60 lat;</li> <li>przedmiot badań niezwiązany z GHD;</li> <li>brak terapii GH.</li> </ul>
Li 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania retrospektywne lub prospektywne (randomizowane lub kohortowe) opublikowane w języku angielskim lub chińskim;</li> <li>dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym GHD według kryteriów diagnostycznych;</li> <li>oceniane punkty końcowe: guz, nowotwór lub nowotwór w okresie obserwacyjnym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis przypadku, przegląd lub opis mechanizmów;</li> <li>badania genetyczne, nie dotyczące populacji ludzi;</li> <li>punkty końcowe niezwiązane z guzem lub nowotworem;</li> <li>populacja niedorostłych pacjentów;</li> <li>brak grupy kontrolnej;</li> <li>kontynuowanie badań punktów końcowych.</li> </ul>
Maison 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane, zaślepienie, kontrolowane placebo badania, w których udział brali pacjenci powyżej 17 roku życia;</li> <li>GHD odpowiadający &lt;5 µg/L po stymulacji;</li> <li>przynajmniej jeden z następujących punktów końcowych: skurczowe ciśnienie krwi, rozkurczowe ciśnienie krwi, poziom glukozy, insulinemia, triglicerydemia, cholesterolemia (LDL, HDL lub całkowity cholesterol), LBM, FM, BM.</li> </ul>	bd
Newman 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo w języku angielskim trwające co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>terapia GH u dorosłych pacjentów z GHD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poniżej 18 lat;</li> <li>pacjenci przyjmujący terapię GH przez mniej niż 6 miesięcy;</li> <li>pacjenci z akromegalią.</li> </ul>
Pappachan 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania raportujące standardowy wskaźnik śmiertelności (SMR).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania, w których ponad 10% populacji stanowili pacjenci z chorobą Cushinga i akromegalią (choroby te zwiększają śmiertelność);</li> <li>badania, w których ponad 50% populacji stanowili pacjenci z czaszkogardlakiem.</li> </ul>
Rubenck 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, w których udział brali dorośli pacjenci z GHD;</li> <li>badania zawierające przynajmniej jeden z następujących punktów końcowych: wydolność aerobowa, całkowita wykonana praca, czas ćwiczeń, siła mięśni mierzona za pomocą dynamometru, masa mięśniowa mierzona tomografią komputerową.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niewystarczające dane (brakujące dane dotyczące np. indywidualnego leczenia, wartości SE i SD lub wartości p).</li> </ul>
Shen 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studium przypadku lub badanie kohortowe;</li> <li>guzy wewnątrzczaszkowe leczone GH;</li> <li>ocena zależności między GH, a nawrotem lub progresją guzów wewnątrzczaszkowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dostępnych danych;</li> <li>brak istotnego związku pomiędzy terapią GH, a guzami.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Stochholm 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedoczynność przysadki lub GHD u dorosłych leczona GH;</li> <li>porównanie interwencji z placebo, brakiem leczenia lub badanie otwarte niekontrolowane;</li> <li>badania oceniające co najmniej jeden z poniższych punktów końcowych: wszystkie markery zastępcze sercowo-naczyniowe, metabolizm glukozy, złamania, nowotwory, progresję guza przysadki, śmiertelność;</li> <li>randomizowane kontrolowane badania trwające co najmniej 3 miesiące i otwarte badania trwające co najmniej 12 miesięcy, w których udział brało więcej niż 50 pacjentów;</li> <li>badania dotyczące śmiertelności wśród dorosłych pacjentów, raportujące wskaźniki śmiertelności pacjentów leczonych GH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania krótkoterminowe (poniżej 3 miesięcy), które z małym prawdopodobieństwem dokumentują bezpieczeństwo.</li> </ul>
van Bunderen 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania w dowolnym języku dotyczące leczenia GH dorosłych pacjentów z GHD;</li> <li>kliniczne punkty końcowe mierzone w porównaniu z grupą kontrolną;</li> <li>tylko oryginalne artykuły.</li> </ul>	
Widdowson 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania randomizowane, kontrolowane placebo, krzyżowe lub równoległe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dotyczące mniej niż 10 pacjentów;</li> <li>badania otwarte fazy przedłużonej;</li> <li>badania otwarte, niekontrolowane;</li> <li>przeglądy;</li> <li>niewystarczające lub ograniczone dane;</li> <li>brak użytecznego komponentu badań.</li> </ul>
Widdowson 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane, kontrolowane placebo badanie krzyżowe lub równoległe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak grupy kontrolnej lub komparatora;</li> <li>badania otwarte, niekontrolowane lub dotyczące fazy przedłużonej;</li> <li>niedostateczna ilość danych lub statystyk;</li> <li>brak prezentacji danych.</li> </ul>
Xue 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania dotyczące badań BMD przynajmniej w jednym z trzech miejsc (FN, TB i kręgosłup);</li> <li>BMD mierzone za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA);</li> <li>BMD z dostępnymi danymi SD lub SE;</li> <li>badania w języku angielskim dotyczące pacjentów w wieku &gt;16 lat i z GHD, którzy byli leczeni GH.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy, artykuły redakcyjne, komentarze, listy, streszczenia;</li> <li>niedostępne lub niekompletne dane.</li> </ul>

#### **4.1.1.4 Opis populacji**

Populacje włączane do badań pierwotnych zakwalifikowanych do badań wtórnych były zróżnicowane pod względem odsetka mężczyzn biorących udział w badaniu (wynosił od 0% do 100%) oraz wieku - do większości badań włączani byli pacjenci powyżej 18 roku życia bez dalszych ograniczeń (wyjątkiem jest badanie Kokshoorn 2011, gdzie włączano pacjentów powyżej 60 roku życia). Średnia wieku w badaniach, w których możliwe było jej wyznaczenie jest podobna tj. około 40 lat.

Dawkowanie różniło się znacznie między włączonymi badaniami pierwotnymi zarówno pod względem zastosowanej jednostki (mg/dzień, UI/dzień, UI/kg/tydzień, UI/m<sup>2</sup>, mg/kg masy ciała), zastosowanej dawki (od 0,1 do ponad 2,2 mg/dzień oraz sposobu dawkowania (stała dawka, dawka na podstawie masy ciała, miareczkowanie dawki, dawka uzależniona od poziomu IGF-1). Ponadto dawkowanie było zróżnicowane ze względu na płeć oraz etiologię GHD (większa dawka w przypadku kobiet oraz pacjentów o początku choroby w dzieciństwie).

Szczegółowe informacje dotyczące populacji włączonych do badań wtórnych przedstawiono w Tab. 7.



Tab. 7. Opis populacji włączonych do poszczególnych badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa somatroliny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu.

Badanie	Populacja	Wiek*	Płeć męska, N (%)*	Czas trwania terapii*	Średnia dawka*
Appelman-Dijkstra 2013	Dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub OO-GHD	Od 21 do 75 lat, średnio 46,4 lat	10 035 z 19 501 w grupie badanej (51,5%), brak danych dla grupy kontrolnej	Od 5 do 15 lat	W 14 badaniach dawka początkowa GH wyznaczona została na podstawie masy ciała. W 3 badaniach początkowa indywidualna dawka ustalona została w celu osiągnięcia normy IGF-I związanej z wiekiem i płcią. W sześciu badaniach nie podano informacji o dawkowaniu GH. W dwóch badaniach dawka początkowa zmieniała się w trakcie od 0,2 mg/dzień do 1,1 mg/dzień. Ustalenie dawki średniej po ustaleniu dawkowania (w 1 roku) w zakresie od 0,3 mg/dzień do 0,085 mg/dzień (mediana 0,54 mg/dzień) w 12 badaniach.
Anwert 2005	Dorośli pacjenci z GHD	Średnia: 40,5 lat (z 14 danych z 13 badań)	473 (57%)	Powyżej 6 mc	bd
Barake 2014	Pacjenci z AO-GHD i/lub OO-GHD	Od 28 do 52 lat, średnio 42,6 lat	Od 0 do 100% w poszczególnych badaniach (płeć męska stanowiła 100% w 4 badaniach, w jednym badaniu 0%)	13 badań: poniżej 12 mc, 18 badań: powyżej 12 mc (od 18 do 180 mc)	Szeroki zakres dawkowania GH. Starsze badania dostosowywały dawkę na podstawie wagi. Dla pozostałych badań zakres dawkowania od 0,2 do 0,96 mg/dzień, z wyższą dawką przypisaną kobietom i pacjentom z OO-GHD.
Bryant 2002	Dorośli pacjenci z GHD	bd	bd	6 mc, jedno badanie poniżej 6 mc, dwa powyżej 6 mc	bd
Giagulli 2017	Dorośli pacjenci z GHD	Od 25 do 60 lat, średnio 42,7 lat	bd	Od 3 mc do 10 lat	Szeroki zakres dawkowania GH podany w zróżnicowanych jednostkach: 0,10-0,53 mg/dzień (13 badań); 1-4 IU/dzień (2 badania); 0,20-0,50 IU/kg/tydzień (3 badania); 0,12 IU/kg (1 badanie); 2,00 IU/m <sup>2</sup> (1 badanie); 0,012-0,0125 mg/kg masy ciała (2 badania); 0,01 mg/kg/dzień (1 badanie).
Hazem 2012	Dorośli pacjenci z przypuszczalnym GHD	Od 18 do 70 lat (23 badania); średnio 42,1 lat (41 badań)	Od 0 do 100% w poszczególnych badaniach (płeć męska stanowiła 100% w 1 badaniu oraz 0% w jednym)	Od 3 do 24 mc	Szeroki zakres dawkowania GH podany w zróżnicowanych jednostkach (54 badania, 8 różnych preparatów).
Jasim 2016	Dorośli pacjenci z niedoczynnością przysadki	40,1 lat - średni wiek pacjentów leczonych GH (od 10 do 55 lat); 55,43 lat - średni wiek pacjentów nieleczonych GH	Średnio 53% z grupy pacjentów leczonych GH (od 33% do 70%); średnio 49% z grupy pacjentów nieleczonych GH (od 43% do 93%)	Od 3,5 do 16,1 lat, średnio 5,7 lat	Dawkowanie zróżnicowane, dane dostępne dla 9 badań, 9 różnych jednostek.

Badanie	Populacja	Wiek*	Płeć męska, N (%)*	Czas trwania terapii*	Średnia dawka*
Kokshoom 2011	Pacjenci w wieku powyżej 60 lat z GHD	>60 lat (od 60 do 85 lat)	bd	Od 6 mc do 10 lat, średnio 2,2 roku	Schemat dawkowania w 6 badaniach oparty był na masie ciała. Jedno z tych badań wykorzystało predefiniowaną dawkę 0,0119 mg/kg/dzień. W pięciu kolejnych badaniach pacjenci przyjmowali dawkę od 0,012 do 0,042 mg/kg/tydzień. Z tych pięciu badań jedno miało ustalone trzy dawki (0,17; 0,33 i 0,5 mg/dzień) na 12 tygodni. Ci pacjenci przyjęli najwyższą dawkę tzn. 0,5 mg/dzień. W pozostałych czterech badaniach dawkę dostosowywano tak aby osiągnąć odpowiedni poziom IGF-I dla wieku, płci lub poprawy klinicznej, biorąc pod uwagę QoL i BC. Średnia dawka to zakres od 0,11 do 0,37 mg/dzień.
Li 2016	Dorośli pacjenci z GHD	Pacjenci leczeni GH od 17 do 67 lat (średnio 45,5); grupa kontrolna: od 29 do 67 lat (średnio 50,3)	Od 51,4% do 66%, średnio 50%	Od 2,3 do 14,5 lat, średnio 7,8 lat	W przypadku dwóch badań dawkowanie w zależności od płci - 0,36mg i 0,72UI dla kobiet, dla mężczyzn 0,45 mg i 0,45UI odpowiednio; dla pozostałych czterech badań: 1,3 UI; 0,1-0,8mg; 0,3-2UI; 6-12 ug/kg/dzień; w przypadku 3 badań brak danych.
Maison 2004	Dorośli pacjenci z GH	Od 19 do 79 lat (średnio 41,6 lat)	Od 0 do 100% w poszczególnych badaniach (płeć męska stanowiła 100% w 3 badaniach, w jednym badaniu 0%)	Od 1 tygodnia do 18 mc, średnio 6,5 mc	0,31 U/kg/tydzień (średnia z danych dla 37 badań)
Newman 2015	Dorośli pacjenci z GHD	Od 29 do 68 lat	bd	6 m	Od 0,3 do 1,61 mg (średnia 0,82 mg)
Pappachan 2015	Dorośli pacjenci z niedoczynnością przysadki	Od 43 do 52 lat; Średnia dla 3 badań: 48,1 lat	Od 51,3% do 62,2%, średnio 54,7%	Od 5 do 12 lat	bd
Rubenck 2009	Dorośli pacjenci z GHD	Od 24 do 49 lat; średnia dla 15 badań: 38,5 lat	Od 30 do 75%, średnio 61%	Od 3 do 12 mc (średnio 6,3 mc)	Od 5 do 24 µg/kg/dzień; średnio 14,31 µg/kg/dzień
Shen 2015	Pacjenci z wewnątrzczaszkowym guzem (zarówno dzieci, jak i dorośli)	bd	bd	9 badań od 0,5 do 13,6 lat, pozostałe bd	bd
Stocholm 2015	Dorośli pacjenci z ostrym GHD	bd	bd	≥3 mc (RCT) ≥12 mc (badania otwarte)	Jedno badanie - prospektywne, randomizowane z udziałem 595 pacjentów, dwie różne dawki 3 µg/kg i 6 µg/kg przez pierwsze 3 miesiące, następnie podwojona dawka na kolejne 3 miesiące; pozostałe badania - bd.
van Bunde-ren 2014	Dorośli pacjenci z GHD	Od 40,4 do 59 lat	Od 71% do 84%	Od 0,8 do 9,6 lat, średnio 4,9 lat	bd
Widdowson 2008	Pacjenci z GHD	Od 24 do 49 lat, średnio 39,7 lat	Od 25 do 90%, średnio 62,5%	Od 6 do 18 mc, średnio 8,9 mc	Od 3,3 do 15,7 mg/tydzień (średnio: 7,7 mg/tydzień)

## Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie – analiza kliniczna

Badanie	Populacja	Wiek*	Płeć męska, N (%)*	Czas trwania terapii*	Średnia dawka*
Widdowson 2009	Dorośli pacjenci z GHD	Od 29 do 49 lat, średnio 40,7 lat	Od 0 do 100% w poszczególnych badaniach (płeć męska stanowiła 100% w jednym badaniu, w jednym badaniu 0%), średnio 54%	Od 3 do 12 mc, średnio: 6,7 mc	Od 3,3 do 13,3 mg/tydzień (średnia: 8,5 mg/tydzień); brak danych dla 3 badań
Xue 2013	Dorośli pacjenci z GHD	Od 17 do 74 lat	579 (62%)	Od 0,5 do 15 lat, średnio 3,6 lat	W większości badań dawka początkowa, a następnie dokładna dawka była zależna od poziomu IGF-I.

\*przedział średnich/median, średnia wyciągnięta ze średnich z poszczególnych badań.

#### 4.1.1.5 Opis punktów końcowych

We włączonych badaniach wtórnych oceniano wpływ terapii somatropiną na takie punkty końcowe jak:

- śmiertelność oceniana w 3 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Pappachan 2015 oraz Stochhlom 2015;
- jakość życia oceniana w 5 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Arwert 2005 oraz Bryant 2002;
- bezpieczeństwo terapii oceniane w 10 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulii 2017, Hazem 2012, Jasim 2016, Kokshoorn 2011, Li 2016, Shen 2015, Stochhlom 2015, van Bunderen 2014 oraz Bryant 2002;
- parametry antropometryczne - masa ciała, beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, BMI czy obwód talii lub bioder - ocenione w 6 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulii 2017, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Maison 2004 oraz Newman 2015.;
- gospodarka lipidowa - poziom cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz poziom trójglicerydów - oceniano w 5 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulii 2017, Kokshoorn 2011, Maison 2004 i Newman 2015;
- metabolizm glukozy - poziom glukozy i insuliny, ryzyko wystąpienia cukrzycy - oceniony na podstawie 5 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulii 2017, Maison 2004, Stochhlom 2015 oraz van Bunderen 2015;
- stan układu mięśniowo-szkieletowego - stan mięśni (siła i objętość mięśni, wydolność aerobowa, pułap tlenowy) i stan kości (gęstość kości, zawartość mineralną kości, poziom wapnia i osteokalcyny) - oceniony na podstawie 10 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Barake 2014, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Widdowson 2009, Rubeck 2009, van Bunderen 2014, Widdowson 2008, Xue 2013 oraz Newman 2015.

Autorzy włączonych badań wtórnych skupiali się na ocenie zróżnicowanych zakresów powyższych punktów końcowych. W badaniach Appelman-Dijkstra 2013 oraz Kokshoorn 2011 oceniano najszerszy zakres punktów końcowych tj. niemal wszystkie powyżej wymienione punkty końcowe. Część badań (np. Giagulii 2017, Hazem 2012, Maison 2004) skupiała się na niektórych punktach końcowych. Pozostała grupa badań oceniała jedynie wpływ terapii hormonem wzrostu na pojedyncze domeny np. jakość życia, stan kości czy umieralność (np. Arwert 2005, Bryant 2002, Barake 2014, Jasim 2016, Pappachan 2015).

Dokładne zestawienie ocenianych punktów końcowych w poszczególnych badaniach wtórnych zostało przedstawione w Tab. 8.

**Tab. 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych badań wtórnych włączonych do analizy.**

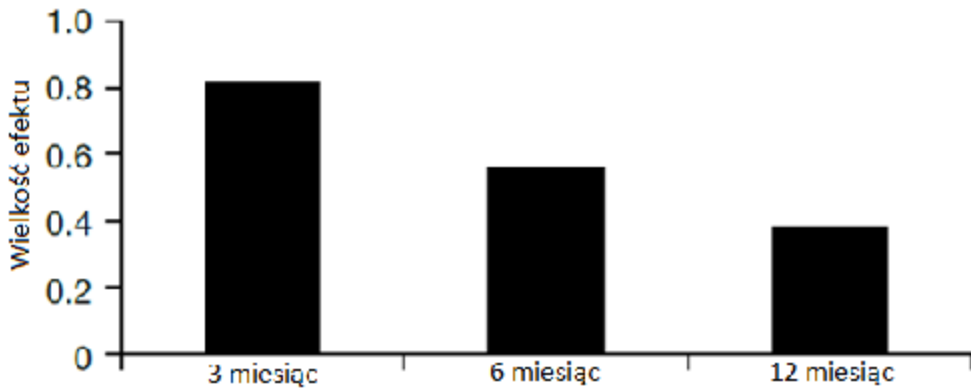
<b>Badanie</b>	<b>Oceniane punkty końcowe</b>
Appelman-Dijkstra 2013	Parametry antropometryczne: masa ciała, BMI, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej; metabolizm tłuszczu: poziom trójglicerydów, frakcja LDL, frakcja HDL; metabolizm glukozy: poziom glukozy, poziom insuliny, HbA1c; parametry sercowo-naczyniowe: ciśnienie krwi, długotrwałe skutki; stan mięśni: siła mięśni: zginacz, prostownik, siła w rękę; parametry kości: BMC, BMD, poziom osteokalcyny i wapnia; jakość życia: kwestionariusze QoL-AGHDA, NHP i PGWB; śmiertelność: ogólna oraz z konkretnych przyczyn; poważne działania niepożądane: nowotwory, zdarzenia sercowo-naczyniowe, inne.
Anwert 2005	Jakość życia: kwestionariusze AGHDA, NHP, PGWB i inne.
Barake 2014	Parametry kości: BMD, BMC mierzone w całym ciele (TB), tylnym odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS), kości udowej (TF) oraz szyjce kości udowej (FN).
Bryant 2002	Jakość życia: kwestionariusze AGHDA, NHP, PGWB i inne.
Giagulli 2017	Skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej; metabolizm tłuszczu: całkowity poziom cholesterolu, frakcji LDL, frakcji HDL; metabolizm glukozy: poziom glukozy, HbA1c.
Hazem 2012	Jakość życia; skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej, masa ciała.
Jasim 2016	Bezpieczeństwo: wystąpienie nowego nowotworu, nawrót nowotworu przysadki mózgowej, zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar).
Kokshoom 2011	Parametry sercowo-naczyniowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, ciśnienie krwi; metabolizm tłuszczu: frakcja LDL, całkowity poziom cholesterolu, frakcji HDL, poziom trójglicerydów; parametry antropometryczne: masa ciała, BMI, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; parametry kości: BMC, BMD, poziom osteokalcyny i wapnia; skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej; jakość życia: kwestionariusz QoL-AGHDA; stan mięśni: siła mięśni; bezpieczeństwo: działania niepożądane.
Li 2016	Bezpieczeństwo: ryzyko wystąpienia nowotworu.
Maison 2004	Skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej; metabolizm tłuszczu: całkowity poziom cholesterolu, frakcji LDL, frakcji HDL, poziom trójglicerydów; parametry sercowo-naczyniowe: ciśnienie krwi; metabolizm glukozy: poziom glukozy, poziom insuliny, HbA1c.
Newman 2015	Parametry antropometryczne: masa ciała, BMI, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, całkowita masa tkanki tłuszczowej; metabolizm tłuszczu: poziom trójglicerydów, frakcji LDL, frakcji HDL.
Pappachan 2015	Bezpieczeństwo: ryzyko zgonu wśród pacjentów z niedoczynnością przysadki.
Rubeck 2009	Stan mięśni: wydolność aerobowa, pułap tlenowy, siła mięśni, objętość mięśni.
Shen 2015	Bezpieczeństwo: ryzyko nawrotu lub progresji nowotworów wewnątrzczaszkowych.
Stochhlom 2015	Bezpieczeństwo: śmiertelność podczas długotrwałego leczenia, śmiertelność, śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, występowanie nowotworów (nowe, nawroty oraz progresje); metabolizm glukozy: metabolizm glukozy i ryzyko wystąpienia cukrzycy.
van Bunderen 2014	Parametry sercowo-naczyniowe: ryzyko sercowo-naczyniowe; parametry kości: ryzyko złamań, BMD.

<b>Badanie</b>	<b>Oceniane punkty końcowe</b>
Widdowson 2008	Stan mięśni: pułap tlenowy, maksymalna moc, maksymalne tętno, wydolność organizmu.
Widdowson 2009	Stan mięśni: siła mięśni.
Xue 2013	Parametry kości: BMD mierzone w tylnym odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L5), całym ciele (TB) oraz szyjce kości udowej (FN).

#### **4.1.1.6 Podsumowanie charakterystyki badań wtórnych włączonych do przeglądu**

Podsumowanie włączonych badań zostało przedstawione w Tab. 9.

Tab. 9. Krótkie podsumowanie badań wtórnych włączonych do analizy skuteczności terapii hormonem wzrostu w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dojrzałych i młodozieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR								
Appelman-Dijkstra 2013 <b>źródło finansowania:</b> B rak	<b>Cel:</b> wpływ długoterminowego leczenia GH u dorosłych pacjentów z GHD na parametry sercowo-naczyniowe, metabolizm kości, siłę mięśni, jakość życia, śmiertelność i zdarzenia niepożądane. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Web of Science i Cochrane Library. <b>Punkt odcięcia:</b> wrzesień 2012.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania. <b>Punkty końcowe:</b> parametry antropometryczne: masa ciała, B M, WHR; skład ciała: LBM, BF; metabolizm tłuszczu; metabolizm glukozy; parametry sercowo-naczyniowe: ciśnienie krwi, siła mięśni: zgięcie ręki; parametry kości: BMC, BMD, poziom osteokalcyny i wapnia; jakość życia: QoL-AGHDA, NHP, PGWB. <b>Metodyka badań:</b> dowolne próby kliniczne o czasie trwania terapii $\geq 5$ lat.	<b>Włączone badania:</b> 92 badania w tym 9 RCT. <b>Kluczowe wyniki:</b> Opisano wzrost jakości życia. W jednym badaniu odnotowano umiarkowany wzrost umieralności względem populacji ogólnej w szczególności u kobiet. Różnice między badaniami mogą wynikać z różnic w chorobach przysadki, hormonalnej terapii zastępczej oraz radioterapii. Brak jednoznacznych wyników dotyczących bezpieczeństwa ze względu na sposób raportowania w badaniach pierwotnych. Pozytywny wpływ na metabolizm tłuszczu: spadek całkowitego poziomu cholesterolu oraz frakcji LDL, brak zmian poziomu trójglicerydów oraz wzrost poziomu frakcji HDL. Poprawa siły mięśni oraz parametrów kostnych. Spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz wzrost całkowitej beztłuszczowej masy ciała. Niejednoznaczny wpływ na BMI oraz masę ciała. Brak znaczącego wpływu na poziom glukozy oraz insuliny. <b>Wnioski:</b> długotrwała terapia GH wykazuje pozytywne efekty pod względem większości ocenianych punktów końcowych, jednak część z nich pozostaje, wbrew oczekiwaniom, niejednoznaczna. Może być to spowodowane tym, że większość badań było niekontrolowanych co uniemożliwia wykluczenie zmian związanych z wiekiem.	AMSTAR: 10/11								
Anwert 2005 <b>źródło finansowania:</b> bd	<b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia GH na QoL u pacjentów z GHD. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):</b> bd.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo. <b>Punkty końcowe:</b> QoL - AGHDA, NHP, PGWB. <b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.	<b>Włączone badania:</b> 15 badań w tym 8 RCT. <b>Wyniki:</b> zaobserwowano znaczącą poprawę jakości życia pacjentów, jednak wraz z upływem czasu poprawa była coraz mniejsza (rycina poniżej).  <table border="1"><caption>Wielkość efektu w czasie</caption><thead><tr><th>Czas</th><th>Wielkość efektu</th></tr></thead><tbody><tr><td>3 miesiąc</td><td>0,82</td></tr><tr><td>6 miesiąc</td><td>0,58</td></tr><tr><td>12 miesiąc</td><td>0,40</td></tr></tbody></table> <b>Wnioski:</b> poprawa jakości życia pacjentów z GHD leczonych GH jest najwyższa niedługo po rozpoczęciu leczenia i maleje wraz z upływem czasu.	Czas	Wielkość efektu	3 miesiąc	0,82	6 miesiąc	0,58	12 miesiąc	0,40	AMSTAR: 1/11
Czas	Wielkość efektu											
3 miesiąc	0,82											
6 miesiąc	0,58											
12 miesiąc	0,40											



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																																																																																																										
Barake 2014 <b>Źródło finansowania:</b> b/d	<b>Cel:</b> wpływ leczenia GH u dorosłych na parametry kostne. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline. <b>Punkt odcięcia:</b> styczeń 2015.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania. <b>Punkty końcowe:</b> parametry kostne: BMC, BMD. <b>Metodyka badań:</b> badania randomizowane lub prospektywne.	<b>Włączone badania:</b> 31 badań w tym 9 RTC <b>Kluczowe wyniki:</b> znamienney wzrost BMD oraz BMC w badaniach trwających powyżej 12 miesięcy w większości badanych miejsc. W badaniach krótszych niż 12 miesięcy niemal nie obserwowano znamienych różnic. Na poniższych rycinach przedstawiono szczegółowe wyniki metaanaliz.  <b>Randomized/Controlled Studies up to 12 Months in Duration</b> <table border="1" data-bbox="884 335 1870 526"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Weighted Mean Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P Value</th> <th>No. of Studies</th> <th>No. of Subjects (GH)</th> <th>No. of Subjects (placebo)</th> <th>Total No. of Subjects</th> <th>Q Test P Value</th> <th>I<sup>2</sup> Index (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMC LS</td> <td>-0.008</td> <td>0.252</td> <td>.951</td> <td>2</td> <td>73</td> <td>37</td> <td>110</td> <td>.720</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>BMD TB</td> <td>0.008</td> <td>0.041</td> <td>.628</td> <td>5</td> <td>96</td> <td>96</td> <td>192</td> <td>.664</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>BMD LS</td> <td>-0.002</td> <td>0.020</td> <td>.841</td> <td>5</td> <td>108</td> <td>74</td> <td>182</td> <td>0</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>BMD FN</td> <td>-0.001</td> <td>0.013</td> <td>.843</td> <td>4</td> <td>103</td> <td>68</td> <td>171</td> <td>.005</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMC, Bone Mineral Content, BMD, Bone Mineral Density, LS, Lumbar Spine, TB, Total Body, FN, Femoral Neck. P values &lt; .05 are shown in italics.</p> <b>Randomized/Controlled Studies over 12 Months in Duration</b> <table border="1" data-bbox="884 590 1870 750"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Weighted Mean Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P Value</th> <th>No. of Studies</th> <th>No. of Subjects (GH)</th> <th>No. of Subjects (placebo)</th> <th>Total No. of Subjects</th> <th>Q Test P Value</th> <th>I<sup>2</sup> Index (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMD LS</td> <td>0.038</td> <td>0.011</td> <td>.006</td> <td>4</td> <td>141</td> <td>105</td> <td>249</td> <td>0</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>BMD FN</td> <td>0.021</td> <td>0.006</td> <td>.008</td> <td>4</td> <td>141</td> <td>105</td> <td>249</td> <td>.097</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>BMD TF</td> <td>0.014</td> <td>-0.007</td> <td>.188</td> <td>3</td> <td>121</td> <td>86</td> <td>207</td> <td>0</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMD, Bone Mineral Density, LS, Lumbar Spine, TF, Total Femur. P values &lt; .05 are shown in italics.</p> <b>Prospective Studies Up to 12 Months in Duration</b> <table border="1" data-bbox="884 813 1870 1133"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Weighted Mean Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P Value</th> <th>No. of Studies</th> <th>No. of Subjects</th> <th>Q Test P Value</th> <th>I<sup>2</sup> Index (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMC TB</td> <td>0.010</td> <td>-0.059</td> <td>.778</td> <td>2</td> <td>148</td> <td>.322</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>BMC LS</td> <td>0.960</td> <td>0.078</td> <td>.190</td> <td>3</td> <td>187</td> <td>0</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td>BMC FN</td> <td>-0.020</td> <td>2.195</td> <td>.667</td> <td>2</td> <td>183</td> <td>.074</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>BMD TB</td> <td>-0.008</td> <td>-0.113</td> <td>.474</td> <td>5</td> <td>198</td> <td>.072</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>BMD LS</td> <td>0.016</td> <td>0.072</td> <td>.012</td> <td>10</td> <td>307</td> <td>.432</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>BMD FN</td> <td>0.021</td> <td>-0.029</td> <td>.054</td> <td>8</td> <td>307</td> <td>0</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>BMD TF</td> <td>0.019</td> <td>0.004</td> <td>.133</td> <td>4</td> <td>107</td> <td>.210</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMC, Bone Mineral Content, BMD, Bone Mineral Density, TB, Total Body, LS, Lumbar Spine, FN, Femoral Neck, TF, Total Femur. P values &lt; .05 are shown in italics.</p>	Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects (GH)	No. of Subjects (placebo)	Total No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)	BMC LS	-0.008	0.252	.951	2	73	37	110	.720	0	BMD TB	0.008	0.041	.628	5	96	96	192	.664	53	BMD LS	-0.002	0.020	.841	5	108	74	182	0	91	BMD FN	-0.001	0.013	.843	4	103	68	171	.005	75	Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects (GH)	No. of Subjects (placebo)	Total No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)	BMD LS	0.038	0.011	.006	4	141	105	249	0	91	BMD FN	0.021	0.006	.008	4	141	105	249	.097	76	BMD TF	0.014	-0.007	.188	3	121	86	207	0	90	Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)	BMC TB	0.010	-0.059	.778	2	148	.322	0	BMC LS	0.960	0.078	.190	3	187	0	84	BMC FN	-0.020	2.195	.667	2	183	.074	62	BMD TB	-0.008	-0.113	.474	5	198	.072	53	BMD LS	0.016	0.072	.012	10	307	.432	13	BMD FN	0.021	-0.029	.054	8	307	0	72	BMD TF	0.019	0.004	.133	4	107	.210	30	AMSTAR: 7/11
Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects (GH)	No. of Subjects (placebo)	Total No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)																																																																																																																																																					
BMC LS	-0.008	0.252	.951	2	73	37	110	.720	0																																																																																																																																																					
BMD TB	0.008	0.041	.628	5	96	96	192	.664	53																																																																																																																																																					
BMD LS	-0.002	0.020	.841	5	108	74	182	0	91																																																																																																																																																					
BMD FN	-0.001	0.013	.843	4	103	68	171	.005	75																																																																																																																																																					
Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects (GH)	No. of Subjects (placebo)	Total No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)																																																																																																																																																					
BMD LS	0.038	0.011	.006	4	141	105	249	0	91																																																																																																																																																					
BMD FN	0.021	0.006	.008	4	141	105	249	.097	76																																																																																																																																																					
BMD TF	0.014	-0.007	.188	3	121	86	207	0	90																																																																																																																																																					
Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)																																																																																																																																																							
BMC TB	0.010	-0.059	.778	2	148	.322	0																																																																																																																																																							
BMC LS	0.960	0.078	.190	3	187	0	84																																																																																																																																																							
BMC FN	-0.020	2.195	.667	2	183	.074	62																																																																																																																																																							
BMD TB	-0.008	-0.113	.474	5	198	.072	53																																																																																																																																																							
BMD LS	0.016	0.072	.012	10	307	.432	13																																																																																																																																																							
BMD FN	0.021	-0.029	.054	8	307	0	72																																																																																																																																																							
BMD TF	0.019	0.004	.133	4	107	.210	30																																																																																																																																																							

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																
			<p><b>Prospective Studies Over 12 Months in Duration</b></p> <table border="1" data-bbox="884 231 1646 550"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Weighted Mean Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P Value</th> <th>No. of Studies</th> <th>No. of Subjects</th> <th>Q Test P Value</th> <th>I<sup>2</sup> Index (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMC TB</td> <td>0.255</td> <td>0.490 -0.015</td> <td>0.029</td> <td>2</td> <td>143</td> <td>0.205</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>BMC LS</td> <td>2.944</td> <td>3.903 -0.227</td> <td>0.051</td> <td>4</td> <td>241</td> <td>0</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>BMC FN</td> <td>0.041</td> <td>0.105 -0.005</td> <td>0.767</td> <td>2</td> <td>190</td> <td>0</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>BMD TB</td> <td>0.017</td> <td>0.039 0.035</td> <td>0.124</td> <td>4</td> <td>203</td> <td>0.009</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>BMD LS</td> <td>0.016</td> <td>0.028 0.013</td> <td>&lt; 0.001</td> <td>17</td> <td>632</td> <td>0</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>BMD FN</td> <td>0.027</td> <td>0.042 -0.006</td> <td>&lt; 0.001</td> <td>13</td> <td>499</td> <td>0</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>BMD TF</td> <td>0.021</td> <td>0.047</td> <td>0.129</td> <td>5</td> <td>151</td> <td>0.028</td> <td>55</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BMC, Bone Mineral Content, BMD, Bone Mineral Density, TB, Total Body, LS, Lumbar Spine, FN, Femoral Neck, TF, Total Femur. P values &lt; .05 are shown in italics.</small></p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH powyżej 12 miesięcy pozytywnie wpływa na parametry kostne. W przypadku terapii prowadzonej przez czas krótszy niż 12 miesięcy skuteczność terapii GH w poprawie parametrów kostnych jest ograniczona.</p>	Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)	BMC TB	0.255	0.490 -0.015	0.029	2	143	0.205	87	BMC LS	2.944	3.903 -0.227	0.051	4	241	0	97	BMC FN	0.041	0.105 -0.005	0.767	2	190	0	96	BMD TB	0.017	0.039 0.035	0.124	4	203	0.009	68	BMD LS	0.016	0.028 0.013	< 0.001	17	632	0	83	BMD FN	0.027	0.042 -0.006	< 0.001	13	499	0	71	BMD TF	0.021	0.047	0.129	5	151	0.028	55	
Endpoint	Weighted Mean Difference	95% CI	P Value	No. of Studies	No. of Subjects	Q Test P Value	I <sup>2</sup> Index (%)																																																													
BMC TB	0.255	0.490 -0.015	0.029	2	143	0.205	87																																																													
BMC LS	2.944	3.903 -0.227	0.051	4	241	0	97																																																													
BMC FN	0.041	0.105 -0.005	0.767	2	190	0	96																																																													
BMD TB	0.017	0.039 0.035	0.124	4	203	0.009	68																																																													
BMD LS	0.016	0.028 0.013	< 0.001	17	632	0	83																																																													
BMD FN	0.027	0.042 -0.006	< 0.001	13	499	0	71																																																													
BMD TF	0.021	0.047	0.129	5	151	0.028	55																																																													
Bryant 2002 <b>źródło finansowania:</b> NHS	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu GH na jakość życia pacjentów z GHD.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> Cochrane, Medline, Healthstar, EMBASE, NHS Economic Evaluations Database, PubMed, Science Citation Index/Social Sciences Citation Index, BIOSIS, EnconLit, PsycINFO, Index to Scientific Proceedings, Health Management Information Consortium, National Library of Medicine Gateway, National Research Register, czasopismo Clinical Endocrinology.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> maj 2005.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> QoL - AGHDA, NHP, PGWB i inne.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Dowlone badania.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 17 badań RCT.</p> <p><b>Wyniki:</b> spośród 17 badań jedynie w 9 przedstawiono dane liczbowe dotyczące wyników oceny jakości życia. W 4 z 9 badań zastosowano kwestionariusz NHP, którego wyniki poddano metaanalizie, która wykazała znamiennej różnicę na korzyść GH jedynie w domenie dotyczącej izolacji społecznej. W pozostałych wykazano nieistotnie statystycznie poprawy. Ponadto w jednym badaniu wykazano, że średni wynik wszystkich domen kwestionariusza NHP był statystycznie lepszy w grupie leczonej GH, natomiast w grupie placebo zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej. W pozostałych badaniach, które raportowały dane dotyczące wyników oceny jakości życia zaobserwowano poprawę w grupach przyjmujących GH w porównaniu do placebo, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej.</p> <p><b>Wnioski:</b> GH jest skuteczny w poprawie jakości życia pacjentów, jednak poprawa często nie osiąga istotności statystycznej.</p>	AMSTAR: 11/11																																																																
Giagulli 2017 <b>źródło finansowania:</b> Merck	<p><b>Cel:</b> wpływ leczenia GH u dorosłych na skład ciała i parametry wpływające na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej; metabolizm lipidów: cholesterol całkowity,</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 24 badania w tym 10 RCT.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> pozytywny wpływ terapii GH na skład ciała (spadek masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała) oraz na metabolizm lipidów (obniżenie całkowitego cholesterolu oraz frakcji LDL, wzrost frakcji HDL) powodują obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD.</p>	AMSTAR: 7/11																																																																

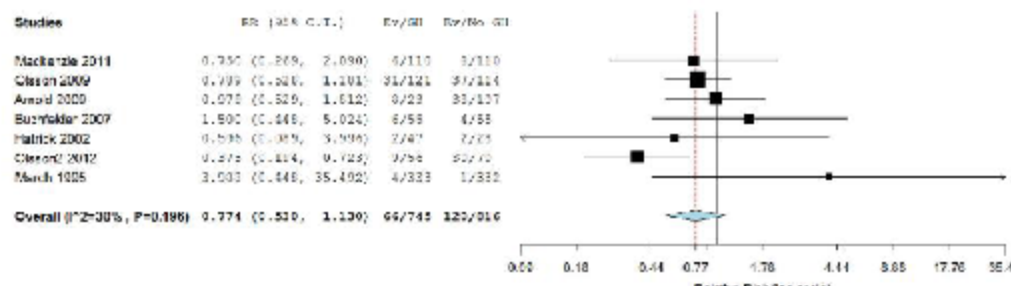
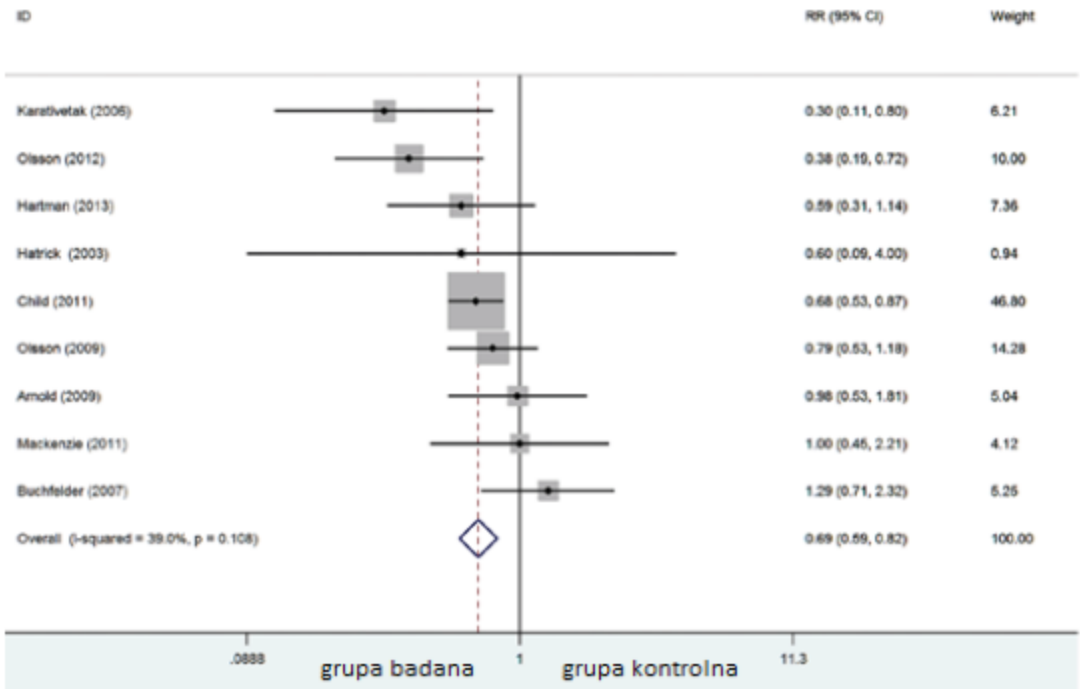
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																				
	<b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline. <b>Punkt odcięcia:</b> styczeń 2015.	frakcja LDL i HDL; ryzyko sercowo-naczyniowe. <b>Metodyka badań:</b> badania randomizowane lub prospektywne.																																						
Hazem 2012 <b>Źródło finansowania:</b> Endocrine Society	<b>Cel:</b> wpływ terapii GH na skład ciała oraz jakość życia pacjentów. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, PsycINFO oraz CINAHL. <b>Punkt odcięcia:</b> wrzesień 2011.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania. <b>Punkty końcowe:</b> skład ciała: beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej; metabolizm lipidów: cholesterol całkowity, frakcja LDL i HDL; ryzyko sercowo-naczyniowe. <b>Metodyka badań:</b> badania randomizowane.	<b>Włączone badania:</b> 54 badania RCT. <b>Kluczowe wyniki:</b> pozytywny wpływ terapii GH na skład ciała (spadek masy tkanki tłuszczowej - 2,56 kg (95% CI: -2,97; -1,3), wzrost beztłuszczowej masy ciała - 1,38 kg (95% CI: 1,10; 1,65), spadek całkowitej masy ciała - 2,31 kg (95% CI: -2,66; -1,96)). Brak znaczących zmian w BMD. Poprawa jakości życia raportowana w 11 z 16 badań. Brak istotnego wpływu terapii GH na dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, ryzyko zawału mięśnia sercowego oraz udaru, leczenie wymagające hiperglikemii i wystąpienia lub nawrotu nowotworu. <b>Wnioski:</b> Terapia GH jest bezpieczna dla pacjenta, poprawia jego jakość życia oraz parametry składu ciała.	AMSTAR: 10/11																																				
Jasim 2016 <b>Źródło finansowania:</b> brak.	<b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa GH i jego wpływu na występowanie nowotworów. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Scopus. <b>Punkt odcięcia:</b> sierpień 2015.	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania. <b>Punkty końcowe:</b> bezpieczeństwo terapii: ryzyko nawrotu guza przysadki, wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych lub ryzyko wystąpienia udaru. <b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.	<b>Włączone badania:</b> 15 badań obserwacyjnych. <b>Kluczowe wyniki:</b> przeprowadzone metaanalizy badań (przedstawione na poniższych rycinach) wykazały brak istotnych różnic w ryzyku nawrotu guza, wystąpienia wtórnych nowotworów oraz wystąpienia udaru w grupie pacjentów z niedoczynną przysadką przyjmującej GH w porównaniu z grupą pacjentów nieleczoną za pomocą GH.   <table border="1" data-bbox="896 702 1388 925"> <thead> <tr> <th>Studies</th> <th>RR (95% C.I.)</th> <th>Ev/GE</th> <th>Ev/No GE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MacIntyre 2011</td> <td>0.750 (0.269, 2.090)</td> <td>6/110</td> <td>5/110</td> </tr> <tr> <td>Gleason 2009</td> <td>0.799 (0.520, 1.201)</td> <td>31/121</td> <td>9/121</td> </tr> <tr> <td>Arnold 2000</td> <td>0.070 (0.020, 1.010)</td> <td>0/23</td> <td>30/107</td> </tr> <tr> <td>Buchfelder 2007</td> <td>1.500 (0.448, 5.024)</td> <td>6/58</td> <td>4/58</td> </tr> <tr> <td>Hattick 2002</td> <td>0.590 (0.089, 3.994)</td> <td>2/47</td> <td>2/45</td> </tr> <tr> <td>Gleason 2012</td> <td>0.274 (0.014, 9.724)</td> <td>0/54</td> <td>52/40</td> </tr> <tr> <td>March 1995</td> <td>3.000 (0.448, 35.400)</td> <td>4/333</td> <td>1/332</td> </tr> <tr> <td>Overall (I<sup>2</sup>=00%, P=0.896)</td> <td>0.774 (0.520, 1.139)</td> <td>66/745</td> <td>120/916</td> </tr> </tbody> </table>	Studies	RR (95% C.I.)	Ev/GE	Ev/No GE	MacIntyre 2011	0.750 (0.269, 2.090)	6/110	5/110	Gleason 2009	0.799 (0.520, 1.201)	31/121	9/121	Arnold 2000	0.070 (0.020, 1.010)	0/23	30/107	Buchfelder 2007	1.500 (0.448, 5.024)	6/58	4/58	Hattick 2002	0.590 (0.089, 3.994)	2/47	2/45	Gleason 2012	0.274 (0.014, 9.724)	0/54	52/40	March 1995	3.000 (0.448, 35.400)	4/333	1/332	Overall (I <sup>2</sup> =00%, P=0.896)	0.774 (0.520, 1.139)	66/745	120/916	AMSTAR: 11/11
Studies	RR (95% C.I.)	Ev/GE	Ev/No GE																																					
MacIntyre 2011	0.750 (0.269, 2.090)	6/110	5/110																																					
Gleason 2009	0.799 (0.520, 1.201)	31/121	9/121																																					
Arnold 2000	0.070 (0.020, 1.010)	0/23	30/107																																					
Buchfelder 2007	1.500 (0.448, 5.024)	6/58	4/58																																					
Hattick 2002	0.590 (0.089, 3.994)	2/47	2/45																																					
Gleason 2012	0.274 (0.014, 9.724)	0/54	52/40																																					
March 1995	3.000 (0.448, 35.400)	4/333	1/332																																					
Overall (I <sup>2</sup> =00%, P=0.896)	0.774 (0.520, 1.139)	66/745	120/916																																					

Fig. 2. Meta-analysis of the tumor recurrence outcome

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR
			<p>Fig. 3 Meta-analysis of the secondary malignancy outcome</p> <p>Fig. 4 Meta-analysis of the cerebrovascular accidents outcome</p> <p><b>wniosek:</b> terapia GH nie zwiększa ryzyka wystąpienia nawrotu guza przysadki, wystąpienia wtórnych nowotworów ani udaru.</p>	
Kokshoom 2011 <b>źródło finansowania:</b> brak	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa GH wśród starszych pacjentów. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL oraz Academic Search Premier. <b>Punkt odcięcia:</b> bd.	<b>Populacja:</b> pacjenci w wieku powyżej 60 lat z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo, brak porównania. <b>Punkty końcowe:</b> parametry sercowo-naczyniowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, ciśnienie krwi; profil lipidowy: cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy; parametry antropometryczne: masa ciała, BM, WHR; parametry kości: BMC, BMD, poziom osteokalcyny i wapnia; skład ciała: LBM, BF; jakość życia: QoL-AGHDA; siła mięśni; bezpieczeństwo: działania niepożądane. <b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.	<b>Włączone badania:</b> 11 badań w tym 2 RCT. <b>Muczone wyniki:</b> w dwóch włączonych do analizy badaniach RCT nie zaobserwowano różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupą placebo, a grupą przyjmującą GH. W badaniach obserwacyjnych nawet 25% pacjentów raportowało wystąpienie działań niepożądanych, jednak były one łagodne i ustępowały samoistnie lub po niewielkiej redukcji dawki GH. We włączonych badaniach odnotowano spadek poziomu całkowitego cholesterolu o 4-8% oraz frakcji LDL o 11-16%. Wzrost frakcji HDL odnotowano jedynie w jednym badaniu. W trakcie 5 oraz 10 letniej terapii wykazano wzrost siły zginacza kolana. Zaobserwowano również spowolnienie osłabienia mięśni wynikającego z wieku. Parametry kostne zostały ocenione na podstawie 3 badań, w których nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w BMD. Pozytywny wpływ na parametry antropometryczne został zaobserwowany w 4 na 6 badań. <b>wniosek:</b> obserwuje się analogiczny pozytywny wpływ terapii GH wśród populacji pacjentów powyżej 60 roku życia, jednak jest nieco słabszy niż w populacji młodszych pacjentów.	AMSTAR: 6/11
Li 2016	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa GH wśród starszych pacjentów.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH,	<b>Włączone badania:</b> 9 badań w tym 0 RCT.	AMSTAR: 8/11

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																	
<p><b>Zródło finansowania:</b> b.d.</p>	<p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) oraz baza danych WanFang.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> lipiec 2016.</p>	<p>placebo, brak porównania.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ryzyko wystąpienia nowotworu.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.</p>	<p><b>Kluczowe wyniki:</b> w wyniku przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano znacznie niższe ryzyko wystąpienia nowotworu w obrębie przysadki wśród pacjentów przyjmujących GH względem pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia hormonem wzrostu (RR = 0,69; 95% CI: 0,59; 0,82, poniższa rycina).</p>  <table border="1" data-bbox="875 284 1951 975"> <thead> <tr> <th>ID</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Karivvetak (2006)</td> <td>0.30 (0.11, 0.80)</td> <td>6.21</td> </tr> <tr> <td>Olsson (2012)</td> <td>0.38 (0.10, 0.72)</td> <td>10.00</td> </tr> <tr> <td>Hartman (2013)</td> <td>0.59 (0.31, 1.14)</td> <td>7.36</td> </tr> <tr> <td>Hatrick (2003)</td> <td>0.60 (0.09, 4.00)</td> <td>0.94</td> </tr> <tr> <td>Child (2011)</td> <td>0.68 (0.53, 0.87)</td> <td>46.80</td> </tr> <tr> <td>Olsson (2009)</td> <td>0.79 (0.53, 1.18)</td> <td>14.28</td> </tr> <tr> <td>Arnold (2009)</td> <td>0.98 (0.53, 1.81)</td> <td>5.04</td> </tr> <tr> <td>Mackenzie (2011)</td> <td>1.00 (0.46, 2.21)</td> <td>4.12</td> </tr> <tr> <td>Buchfelder (2007)</td> <td>1.29 (0.71, 2.32)</td> <td>5.25</td> </tr> <tr> <td>Overall (I-squared = 39.0%, p = 0.108)</td> <td>0.69 (0.59, 0.82)</td> <td>100.00</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH obniża ryzyko wystąpienia nowotworu w obrębie przysadki.</p>	ID	RR (95% CI)	Weight	Karivvetak (2006)	0.30 (0.11, 0.80)	6.21	Olsson (2012)	0.38 (0.10, 0.72)	10.00	Hartman (2013)	0.59 (0.31, 1.14)	7.36	Hatrick (2003)	0.60 (0.09, 4.00)	0.94	Child (2011)	0.68 (0.53, 0.87)	46.80	Olsson (2009)	0.79 (0.53, 1.18)	14.28	Arnold (2009)	0.98 (0.53, 1.81)	5.04	Mackenzie (2011)	1.00 (0.46, 2.21)	4.12	Buchfelder (2007)	1.29 (0.71, 2.32)	5.25	Overall (I-squared = 39.0%, p = 0.108)	0.69 (0.59, 0.82)	100.00	
ID	RR (95% CI)	Weight																																			
Karivvetak (2006)	0.30 (0.11, 0.80)	6.21																																			
Olsson (2012)	0.38 (0.10, 0.72)	10.00																																			
Hartman (2013)	0.59 (0.31, 1.14)	7.36																																			
Hatrick (2003)	0.60 (0.09, 4.00)	0.94																																			
Child (2011)	0.68 (0.53, 0.87)	46.80																																			
Olsson (2009)	0.79 (0.53, 1.18)	14.28																																			
Arnold (2009)	0.98 (0.53, 1.81)	5.04																																			
Mackenzie (2011)	1.00 (0.46, 2.21)	4.12																																			
Buchfelder (2007)	1.29 (0.71, 2.32)	5.25																																			
Overall (I-squared = 39.0%, p = 0.108)	0.69 (0.59, 0.82)	100.00																																			
<p>Maison 2004</p> <p><b>Zródło finansowania:</b> b.d.</p>	<p><b>Cel:</b> wpływ leczenia GH na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z GHD</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Biosis.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> sierpień 2003.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> skład ciała: LBM, BF; profil lipidowy: cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy; parametry sercowo-naczyniowe: ciśnienie krwi; metabolizm glukozy: poziom glukozy, poziom insuliny, HbA1c.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> Badania RCT.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 37 badań RCT.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> metaanaliza włączonych badań wykazała znamienny wpływ terapii GH na obniżenie masy tkanki tłuszczowej, wzrost beztłuszczowej masy ciała, obniżenie całkowitego cholesterolu i frakcji LDL, wzrost frakcji HDL oraz wzrost poziomu glukozy i insuliny oraz spadek rozkurczowego ciśnienia krwi. Nie zaobserwowano natomiast znamiennego wpływu na BMI, poziom trójglicerydów oraz skurczowe ciśnienie krwi. Metaanaliza badań trwających powyżej 6 lub poniżej 6 miesięcy wykazała, iż pacjenci przyjmujący GH przez dłuższy okres osiągają lepsze wyniki. Lepsze wyniki osiągają również pacjenci otrzymujący wyższą dawkę GH (z wyjątkiem poziomu beztłuszczowej masy ciała).</p>	<p>AMSTAR: 9/11</p>																																	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																																																																																																																						
			<p>TABLE 3. Results of meta-analysis of GH effects on cardiovascular risk factors</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Factors</th> <th rowspan="2">No. of trials</th> <th colspan="2">Treatment</th> <th rowspan="2">Q test</th> <th rowspan="2">Weighted mean (95% CI) change (GH-placebo)</th> <th rowspan="2">Global effect size (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>GH</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lean B mass</td> <td>19</td> <td>478</td> <td>474</td> <td>ns</td> <td>2.82 kg (0.68)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fat mass</td> <td>1c</td> <td>356</td> <td>345</td> <td>ns</td> <td>-5.05 kg (6.20)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BMI</td> <td>8</td> <td>194</td> <td>194</td> <td>ns</td> <td>-0.72 kg/m<sup>2</sup> (1.40)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TG</td> <td>11</td> <td>202</td> <td>202</td> <td>ns</td> <td>0.07 mmol/liter (0.36)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HDL Chol.</td> <td>13</td> <td>267</td> <td>261</td> <td>ns</td> <td>0.08 mmol/liter (0.29)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL Chol.</td> <td>13</td> <td>355</td> <td>345</td> <td>ns</td> <td>-0.53 mmol/liter (0.29)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total Chol.</td> <td>13</td> <td>310</td> <td>306</td> <td>ns</td> <td>-0.34 mmol/liter (0.31)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>D.B.P.</td> <td>11</td> <td>200</td> <td>201</td> <td>ns</td> <td>-1.80 mm Hg (3.71)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>S.B.P.</td> <td>5</td> <td>190</td> <td>191</td> <td>ns</td> <td>2.00 mm Hg (6.34)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Insulin</td> <td>11</td> <td>192</td> <td>194</td> <td>ns</td> <td>5.66 pmol/liter (6.59)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td>13</td> <td>274</td> <td>267</td> <td>ns</td> <td>0.22 mmol/liter (0.14)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Lean B mass, Lean body mass; TG, triglycerides; Chol., cholesterol; D.B.P., diastolic blood pressure; S.B.P., systolic blood pressure; ns, nonsignificant.</p> <p>TABLE 4. Effect size (95% confidence interval) in subgroup analysis with trials using target doses of no more than 0.35 U/kg/wk, and with trials with a target dose of 0.5 U/kg/wk and with trials of short duration (&lt;6 months) and with trials of longer duration (≥6 months)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Low dose (&lt;0.35 U/kg BW)</th> <th colspan="2">High dose (≥0.5 U/kg BW)</th> <th colspan="2">Short duration (&lt;6 months)</th> <th colspan="2">Long duration (≥6 months)</th> </tr> <tr> <th>Effect size</th> <th>n</th> <th>Effect size</th> <th>n</th> <th>Effect size</th> <th>n</th> <th>Effect size</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lean body mass</td> <td>0.5 (0.4; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>18</td> <td>0.2 (0.2; 0.3)</td> <td>3</td> <td>0.2 (0.5; 0.9)</td> <td>4</td> <td>0.6 (0.4; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Fat mass</td> <td>0.2 (0.4; 0.0)<sup>a</sup></td> <td>10</td> <td>0.6 (1.0; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>3</td> <td>0.3 (0.9; 0.4)</td> <td>2</td> <td>0.7 (0.5; 0.8)<sup>a</sup></td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Diastolic BP</td> <td>0.3 (0.6; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>8</td> <td>0.1 (0.4; 0.2)</td> <td>4</td> <td>0.1 (0.4; 0.2)</td> <td>4</td> <td>0.4 (0.6; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>HDL cholesterol</td> <td>0.3 (0.5; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>10</td> <td>0.4 (0.8; 0.0)</td> <td>3</td> <td>0.4 (0.5; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>3</td> <td>0.4 (0.8; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>0.2 (0.4; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>10</td> <td>0.3 (0.8; 0.2)</td> <td>5</td> <td>0.2 (0.3; 0.0)<sup>a</sup></td> <td>11</td> <td>0.5 (0.8; 0.1)<sup>a</sup></td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td>0.4 (0.2; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>7</td> <td>0.5 (0.5; 0.5)<sup>a</sup></td> <td>6</td> <td>0.5 (-0.1; 1.1)</td> <td>3</td> <td>0.5 (0.3; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Insulin</td> <td>0.5 (0.2; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>8</td> <td>0.3 (0.0; 0.6)<sup>a</sup></td> <td>5</td> <td>0.4 (0.1; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>4</td> <td>0.4 (0.2; 0.7)<sup>a</sup></td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>n, Number of studies for each subgroup; BP, blood pressure; BW, body weight.  <sup>a</sup> P &lt; 0.05.</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH wykazuje pozytywne efekty pod względem większości ocenianych punktów końcowych.</p>	Factors	No. of trials	Treatment		Q test	Weighted mean (95% CI) change (GH-placebo)	Global effect size (95% CI)	GH	Placebo	Lean B mass	19	478	474	ns	2.82 kg (0.68)		Fat mass	1c	356	345	ns	-5.05 kg (6.20)		BMI	8	194	194	ns	-0.72 kg/m <sup>2</sup> (1.40)		TG	11	202	202	ns	0.07 mmol/liter (0.36)		HDL Chol.	13	267	261	ns	0.08 mmol/liter (0.29)		LDL Chol.	13	355	345	ns	-0.53 mmol/liter (0.29)		Total Chol.	13	310	306	ns	-0.34 mmol/liter (0.31)		D.B.P.	11	200	201	ns	-1.80 mm Hg (3.71)		S.B.P.	5	190	191	ns	2.00 mm Hg (6.34)		Insulin	11	192	194	ns	5.66 pmol/liter (6.59)		Glucose	13	274	267	ns	0.22 mmol/liter (0.14)			Low dose (<0.35 U/kg BW)		High dose (≥0.5 U/kg BW)		Short duration (<6 months)		Long duration (≥6 months)		Effect size	n	Effect size	n	Effect size	n	Effect size	n	Lean body mass	0.5 (0.4; 0.7) <sup>a</sup>	18	0.2 (0.2; 0.3)	3	0.2 (0.5; 0.9)	4	0.6 (0.4; 0.7) <sup>a</sup>	15	Fat mass	0.2 (0.4; 0.0) <sup>a</sup>	10	0.6 (1.0; 0.1) <sup>a</sup>	3	0.3 (0.9; 0.4)	2	0.7 (0.5; 0.8) <sup>a</sup>	11	Diastolic BP	0.3 (0.6; 0.1) <sup>a</sup>	8	0.1 (0.4; 0.2)	4	0.1 (0.4; 0.2)	4	0.4 (0.6; 0.1) <sup>a</sup>	6	HDL cholesterol	0.3 (0.5; 0.1) <sup>a</sup>	10	0.4 (0.8; 0.0)	3	0.4 (0.5; 0.1) <sup>a</sup>	3	0.4 (0.8; 0.1) <sup>a</sup>	4	Total cholesterol	0.2 (0.4; 0.1) <sup>a</sup>	10	0.3 (0.8; 0.2)	5	0.2 (0.3; 0.0) <sup>a</sup>	11	0.5 (0.8; 0.1) <sup>a</sup>	4	Glucose	0.4 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	7	0.5 (0.5; 0.5) <sup>a</sup>	6	0.5 (-0.1; 1.1)	3	0.5 (0.3; 0.7) <sup>a</sup>	10	Insulin	0.5 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	8	0.3 (0.0; 0.6) <sup>a</sup>	5	0.4 (0.1; 0.7) <sup>a</sup>	4	0.4 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	7	
Factors	No. of trials	Treatment				Q test	Weighted mean (95% CI) change (GH-placebo)				Global effect size (95% CI)																																																																																																																																																															
		GH	Placebo																																																																																																																																																																							
Lean B mass	19	478	474	ns	2.82 kg (0.68)																																																																																																																																																																					
Fat mass	1c	356	345	ns	-5.05 kg (6.20)																																																																																																																																																																					
BMI	8	194	194	ns	-0.72 kg/m <sup>2</sup> (1.40)																																																																																																																																																																					
TG	11	202	202	ns	0.07 mmol/liter (0.36)																																																																																																																																																																					
HDL Chol.	13	267	261	ns	0.08 mmol/liter (0.29)																																																																																																																																																																					
LDL Chol.	13	355	345	ns	-0.53 mmol/liter (0.29)																																																																																																																																																																					
Total Chol.	13	310	306	ns	-0.34 mmol/liter (0.31)																																																																																																																																																																					
D.B.P.	11	200	201	ns	-1.80 mm Hg (3.71)																																																																																																																																																																					
S.B.P.	5	190	191	ns	2.00 mm Hg (6.34)																																																																																																																																																																					
Insulin	11	192	194	ns	5.66 pmol/liter (6.59)																																																																																																																																																																					
Glucose	13	274	267	ns	0.22 mmol/liter (0.14)																																																																																																																																																																					
	Low dose (<0.35 U/kg BW)		High dose (≥0.5 U/kg BW)		Short duration (<6 months)		Long duration (≥6 months)																																																																																																																																																																			
	Effect size	n	Effect size	n	Effect size	n	Effect size	n																																																																																																																																																																		
Lean body mass	0.5 (0.4; 0.7) <sup>a</sup>	18	0.2 (0.2; 0.3)	3	0.2 (0.5; 0.9)	4	0.6 (0.4; 0.7) <sup>a</sup>	15																																																																																																																																																																		
Fat mass	0.2 (0.4; 0.0) <sup>a</sup>	10	0.6 (1.0; 0.1) <sup>a</sup>	3	0.3 (0.9; 0.4)	2	0.7 (0.5; 0.8) <sup>a</sup>	11																																																																																																																																																																		
Diastolic BP	0.3 (0.6; 0.1) <sup>a</sup>	8	0.1 (0.4; 0.2)	4	0.1 (0.4; 0.2)	4	0.4 (0.6; 0.1) <sup>a</sup>	6																																																																																																																																																																		
HDL cholesterol	0.3 (0.5; 0.1) <sup>a</sup>	10	0.4 (0.8; 0.0)	3	0.4 (0.5; 0.1) <sup>a</sup>	3	0.4 (0.8; 0.1) <sup>a</sup>	4																																																																																																																																																																		
Total cholesterol	0.2 (0.4; 0.1) <sup>a</sup>	10	0.3 (0.8; 0.2)	5	0.2 (0.3; 0.0) <sup>a</sup>	11	0.5 (0.8; 0.1) <sup>a</sup>	4																																																																																																																																																																		
Glucose	0.4 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	7	0.5 (0.5; 0.5) <sup>a</sup>	6	0.5 (-0.1; 1.1)	3	0.5 (0.3; 0.7) <sup>a</sup>	10																																																																																																																																																																		
Insulin	0.5 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	8	0.3 (0.0; 0.6) <sup>a</sup>	5	0.4 (0.1; 0.7) <sup>a</sup>	4	0.4 (0.2; 0.7) <sup>a</sup>	7																																																																																																																																																																		
Newman 2015 Źródło finansowania: Novo Nordisk	<b>Cel:</b> ocena skuteczności stosowania niskiej i umiarkowanej dawki (LD) GH na standardowe punkty końcowe w porównaniu do stosowania wyższych dawek. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Cochrane. <b>Punkt odcięcia:</b> wzesień 2012.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo. <b>Punkty końcowe:</b> parametry antropometryczne: masa ciała, BMI, WHR; skład ciała: LB M, BF; metabolizm tłuszczu: trójglicerydy, LDL-C, HDL-C. <b>Metodyka badań:</b> Dowolne badania.	<b>Włączone badania:</b> 22 badania RCT. <b>Wyniki:</b> metaanaliza wykazała znamienne pozytywne wpływy terapii GH w porównaniu do placebo w takich punktach końcowych jak: całkowita masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, całkowity poziom cholesterolu oraz frakcji LDL. Ponadto wykazano pozytywne efekty stosowania GH wyrażone poprzez poprawę: BMI, całkowitej masy ciała, pułapu łonowego, frakcji HDL oraz poziomu trójglicerydów, których zmiana jednak nie uzyskała istotności statystycznej. Zaobserwowano znamienne lepsze wyniki wśród pacjentów stosujących wyższą dawkę leczenia względem niższej dawki w poziomie całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. W pozostałych ocenianych punktach końcowych nie zaobserwowano istotnie lepszego lub gorszego efektu wśród pacjentów stosujących wyższą dawkę w porównaniu do pacjentów stosujących umiarkowaną dawkę.	AMSTAR: 6/11																																																																																																																																																																						

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																																																							
			<p>Table 4 Change from baseline among GH-treated and placebo patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th>GH-treated</th> <th>Placebo</th> <th rowspan="2">P value**</th> <th rowspan="2">Linear regression with dose (mg/day) Dose Change from baseline GH-treated minus placebo weighted slope + SE (P value, n**)</th> </tr> <tr> <th>Weighted mean ± SD (n*)</th> <th>Weighted mean ± SD (n*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Body weight (kg)</td> <td>-0.49 ± 7.02 (9)</td> <td>0.38 ± 6.58 (9)</td> <td>0.1</td> <td>4.07 ± 1.91 (0.07, 9)</td> </tr> <tr> <td>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>-0.18 ± 2.86 (7)</td> <td>0.09 ± 2.09 (6)</td> <td>0.2</td> <td>2.95 ± 1.93 (0.2, 6)</td> </tr> <tr> <td>Lean body mass (kg)</td> <td>2.61 ± 6.79 (18)</td> <td>0.04 ± 4.53 (14)</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>3.92 ± 1.50 (0.02, 14)</td> </tr> <tr> <td>Fat mass (kg)</td> <td>-2.19 ± 13.52 (14)</td> <td>0.31 ± 6.80 (11)</td> <td>0.0002</td> <td>-3.93 ± 1.05 (0.007, 9)</td> </tr> <tr> <td>VO<sub>2</sub> Max (l/min)</td> <td>0.93 ± 6.48 (7)</td> <td>0.24 ± 1.40 (7)</td> <td>0.2</td> <td>-2.41 ± 1.64 (0.2, 7)</td> </tr> <tr> <td>Total Cholesterol (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>-0.38 ± 1.14 (14)</td> <td>0.01 ± 0.88 (13)</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>-0.03 ± 0.24 (0.9, 13)</td> </tr> <tr> <td>LDL Cholesterol (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>-0.42 ± 1.80 (11)</td> <td>-0.10 ± 1.62 (10)</td> <td>0.0009</td> <td>-0.23 ± 0.37 (0.5, 10)</td> </tr> <tr> <td>HDL Cholesterol (mmol/L)</td> <td>0.14 ± 0.56 (10)</td> <td>0.05 ± 0.79 (9)</td> <td>0.09</td> <td>0.25 ± 0.28 (0.4, 9)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>0.02 ± 0.80 (13)</td> <td>-0.02 ± 2.12 (12)</td> <td>0.7</td> <td>0.67 ± 0.60 (0.3, 12)</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (nmol/L)</td> <td>21.23 ± 36.98 (18)</td> <td>0.36 ± 5.71 (14)</td> <td>&lt;0.0001</td> <td>11.62 ± 6.66 (0.1, 14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Number of studies in analysis  ** Paired studies only, where GH and placebo changes from baseline are reported or calculated  † One potential outlier was excluded from the analysis of this parameter</p> <p>Table 5 Placebo adjusted change from baseline GH treated patients minus placebo patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th>Low dose</th> <th>High dose</th> <th rowspan="2">P value</th> </tr> <tr> <th>Weighted mean ± SD (n*)</th> <th>Weighted mean ± SD (n*)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Body weight (kg)</td> <td>-1.68 ± 5.26 (4)</td> <td>-0.25 ± 7.72 (5)</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>-0.2 (1)</td> <td>-0.32 ± 3.12(5)</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>Lean body mass (kg)</td> <td>1.76 ± 6.10 (6)</td> <td>3.15 ± 9.41 (8)</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>Fat mass (kg)</td> <td>-2.29 ± 4.3 (5)</td> <td>-3.40 ± 6.78 (4)</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>VO<sub>2</sub> max (l/min)</td> <td>1.56 ± 10.62 (2)</td> <td>0.27 ± 2.32 (5)</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>-0.40 ± 1.32 (5)</td> <td>-0.40 ± 1.16 (8)</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>LDL cholesterol (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>-0.33 ± 0.85 (5)</td> <td>-0.43 ± 2.35 (5)</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>HDL cholesterol (mmol/L)</td> <td>0.04 ± 1.21 (5)</td> <td>0.17 ± 0.52 (4)</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides (mmol/L)<sup>†</sup></td> <td>-0.04 ± 2.56 (5)</td> <td>0.16 ± 2.28 (7)</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>IGF-1 (nmol/L)</td> <td>16.50 ± 28.51 (5)</td> <td>23.88 ± 32.99 (9)</td> <td>0.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Number of studies in analysis  † One potential outlier was excluded from the analysis of this parameter</p> <p><b>wnioski:</b> GH skutecznie poprawia metabolizm tłuszczu oraz skład ciała wśród pacjentów z GHD.</p>	Parameter	GH-treated	Placebo	P value**	Linear regression with dose (mg/day) Dose Change from baseline GH-treated minus placebo weighted slope + SE (P value, n**)	Weighted mean ± SD (n*)	Weighted mean ± SD (n*)	Body weight (kg)	-0.49 ± 7.02 (9)	0.38 ± 6.58 (9)	0.1	4.07 ± 1.91 (0.07, 9)	Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-0.18 ± 2.86 (7)	0.09 ± 2.09 (6)	0.2	2.95 ± 1.93 (0.2, 6)	Lean body mass (kg)	2.61 ± 6.79 (18)	0.04 ± 4.53 (14)	<0.0001	3.92 ± 1.50 (0.02, 14)	Fat mass (kg)	-2.19 ± 13.52 (14)	0.31 ± 6.80 (11)	0.0002	-3.93 ± 1.05 (0.007, 9)	VO <sub>2</sub> Max (l/min)	0.93 ± 6.48 (7)	0.24 ± 1.40 (7)	0.2	-2.41 ± 1.64 (0.2, 7)	Total Cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.38 ± 1.14 (14)	0.01 ± 0.88 (13)	<0.0001	-0.03 ± 0.24 (0.9, 13)	LDL Cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.42 ± 1.80 (11)	-0.10 ± 1.62 (10)	0.0009	-0.23 ± 0.37 (0.5, 10)	HDL Cholesterol (mmol/L)	0.14 ± 0.56 (10)	0.05 ± 0.79 (9)	0.09	0.25 ± 0.28 (0.4, 9)	Triglycerides (mmol/L) <sup>†</sup>	0.02 ± 0.80 (13)	-0.02 ± 2.12 (12)	0.7	0.67 ± 0.60 (0.3, 12)	IGF-1 (nmol/L)	21.23 ± 36.98 (18)	0.36 ± 5.71 (14)	<0.0001	11.62 ± 6.66 (0.1, 14)	Parameter	Low dose	High dose	P value	Weighted mean ± SD (n*)	Weighted mean ± SD (n*)	Body weight (kg)	-1.68 ± 5.26 (4)	-0.25 ± 7.72 (5)	0.1	Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-0.2 (1)	-0.32 ± 3.12(5)	0.9	Lean body mass (kg)	1.76 ± 6.10 (6)	3.15 ± 9.41 (8)	0.03	Fat mass (kg)	-2.29 ± 4.3 (5)	-3.40 ± 6.78 (4)	0.04	VO <sub>2</sub> max (l/min)	1.56 ± 10.62 (2)	0.27 ± 2.32 (5)	0.2	Total cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.40 ± 1.32 (5)	-0.40 ± 1.16 (8)	0.9	LDL cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.33 ± 0.85 (5)	-0.43 ± 2.35 (5)	0.5	HDL cholesterol (mmol/L)	0.04 ± 1.21 (5)	0.17 ± 0.52 (4)	0.2	Triglycerides (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.04 ± 2.56 (5)	0.16 ± 2.28 (7)	0.4	IGF-1 (nmol/L)	16.50 ± 28.51 (5)	23.88 ± 32.99 (9)	0.02	
Parameter	GH-treated	Placebo	P value**		Linear regression with dose (mg/day) Dose Change from baseline GH-treated minus placebo weighted slope + SE (P value, n**)																																																																																																						
	Weighted mean ± SD (n*)	Weighted mean ± SD (n*)																																																																																																									
Body weight (kg)	-0.49 ± 7.02 (9)	0.38 ± 6.58 (9)	0.1	4.07 ± 1.91 (0.07, 9)																																																																																																							
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-0.18 ± 2.86 (7)	0.09 ± 2.09 (6)	0.2	2.95 ± 1.93 (0.2, 6)																																																																																																							
Lean body mass (kg)	2.61 ± 6.79 (18)	0.04 ± 4.53 (14)	<0.0001	3.92 ± 1.50 (0.02, 14)																																																																																																							
Fat mass (kg)	-2.19 ± 13.52 (14)	0.31 ± 6.80 (11)	0.0002	-3.93 ± 1.05 (0.007, 9)																																																																																																							
VO <sub>2</sub> Max (l/min)	0.93 ± 6.48 (7)	0.24 ± 1.40 (7)	0.2	-2.41 ± 1.64 (0.2, 7)																																																																																																							
Total Cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.38 ± 1.14 (14)	0.01 ± 0.88 (13)	<0.0001	-0.03 ± 0.24 (0.9, 13)																																																																																																							
LDL Cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.42 ± 1.80 (11)	-0.10 ± 1.62 (10)	0.0009	-0.23 ± 0.37 (0.5, 10)																																																																																																							
HDL Cholesterol (mmol/L)	0.14 ± 0.56 (10)	0.05 ± 0.79 (9)	0.09	0.25 ± 0.28 (0.4, 9)																																																																																																							
Triglycerides (mmol/L) <sup>†</sup>	0.02 ± 0.80 (13)	-0.02 ± 2.12 (12)	0.7	0.67 ± 0.60 (0.3, 12)																																																																																																							
IGF-1 (nmol/L)	21.23 ± 36.98 (18)	0.36 ± 5.71 (14)	<0.0001	11.62 ± 6.66 (0.1, 14)																																																																																																							
Parameter	Low dose	High dose	P value																																																																																																								
	Weighted mean ± SD (n*)	Weighted mean ± SD (n*)																																																																																																									
Body weight (kg)	-1.68 ± 5.26 (4)	-0.25 ± 7.72 (5)	0.1																																																																																																								
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-0.2 (1)	-0.32 ± 3.12(5)	0.9																																																																																																								
Lean body mass (kg)	1.76 ± 6.10 (6)	3.15 ± 9.41 (8)	0.03																																																																																																								
Fat mass (kg)	-2.29 ± 4.3 (5)	-3.40 ± 6.78 (4)	0.04																																																																																																								
VO <sub>2</sub> max (l/min)	1.56 ± 10.62 (2)	0.27 ± 2.32 (5)	0.2																																																																																																								
Total cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.40 ± 1.32 (5)	-0.40 ± 1.16 (8)	0.9																																																																																																								
LDL cholesterol (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.33 ± 0.85 (5)	-0.43 ± 2.35 (5)	0.5																																																																																																								
HDL cholesterol (mmol/L)	0.04 ± 1.21 (5)	0.17 ± 0.52 (4)	0.2																																																																																																								
Triglycerides (mmol/L) <sup>†</sup>	-0.04 ± 2.56 (5)	0.16 ± 2.28 (7)	0.4																																																																																																								
IGF-1 (nmol/L)	16.50 ± 28.51 (5)	23.88 ± 32.99 (9)	0.02																																																																																																								
Pappachan 2015	<b>Cel:</b> ocena badań raportujących SMR u dorosłych pacjentów z niedoczynnością przysadki i	<b>Populacja:</b> pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo.	<b>włączone badania:</b> 6 badań obserwacyjnych.	AMSTAR: 6/11																																																																																																							

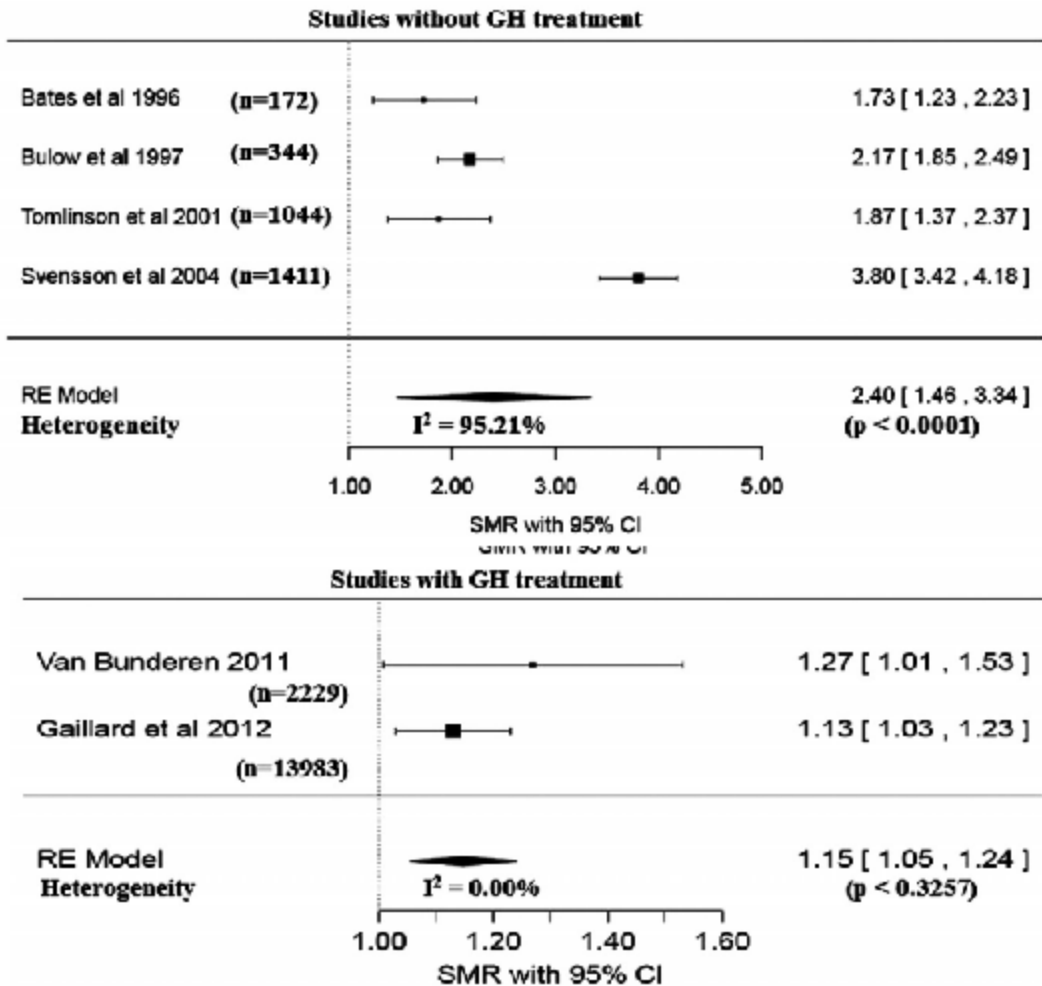
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																				
Źródło finansowania: brak	<p>potencjalnych korzyści i wynikających z leczenia GH.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Cochrane.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> marzec 2014.</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> ryzyko zgonu wśród pacjentów z niedoczynnością przysadki.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.</p>	<p><b>wyniki:</b> ryzyko zgonu pacjentów z niedoczynnością przysadki, którzy byli leczeni GH lub też nie byli leczeni GH wyniosło odpowiednio 1,15 (95% CI: 1,05; 1,24) oraz 2,40 (95% CI: 1,46; 3,34). Różnica pomiędzy populacjami jest znamienne statystycznie.</p>  <p><b>Studies without GH treatment</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study (n)</th> <th>SMR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bates et al 1996 (n=172)</td> <td>1.73 [ 1.23 , 2.23 ]</td> </tr> <tr> <td>Bulow et al 1997 (n=344)</td> <td>2.17 [ 1.85 , 2.49 ]</td> </tr> <tr> <td>Tomlinson et al 2001 (n=1044)</td> <td>1.87 [ 1.37 , 2.37 ]</td> </tr> <tr> <td>Svensson et al 2004 (n=1411)</td> <td>3.80 [ 3.42 , 4.18 ]</td> </tr> <tr> <td><b>RE Model Heterogeneity</b></td> <td><b>2.40 [ 1.46 , 3.34 ] (p &lt; 0.0001)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Studies with GH treatment</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study (n)</th> <th>SMR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Van Bunderen 2011 (n=2229)</td> <td>1.27 [ 1.01 , 1.53 ]</td> </tr> <tr> <td>Gaillard et al 2012 (n=13983)</td> <td>1.13 [ 1.03 , 1.23 ]</td> </tr> <tr> <td><b>RE Model Heterogeneity</b></td> <td><b>1.15 [ 1.05 , 1.24 ] (p &lt; 0.3257)</b></td> </tr> </tbody> </table>	Study (n)	SMR (95% CI)	Bates et al 1996 (n=172)	1.73 [ 1.23 , 2.23 ]	Bulow et al 1997 (n=344)	2.17 [ 1.85 , 2.49 ]	Tomlinson et al 2001 (n=1044)	1.87 [ 1.37 , 2.37 ]	Svensson et al 2004 (n=1411)	3.80 [ 3.42 , 4.18 ]	<b>RE Model Heterogeneity</b>	<b>2.40 [ 1.46 , 3.34 ] (p &lt; 0.0001)</b>	Study (n)	SMR (95% CI)	Van Bunderen 2011 (n=2229)	1.27 [ 1.01 , 1.53 ]	Gaillard et al 2012 (n=13983)	1.13 [ 1.03 , 1.23 ]	<b>RE Model Heterogeneity</b>	<b>1.15 [ 1.05 , 1.24 ] (p &lt; 0.3257)</b>	
Study (n)	SMR (95% CI)																							
Bates et al 1996 (n=172)	1.73 [ 1.23 , 2.23 ]																							
Bulow et al 1997 (n=344)	2.17 [ 1.85 , 2.49 ]																							
Tomlinson et al 2001 (n=1044)	1.87 [ 1.37 , 2.37 ]																							
Svensson et al 2004 (n=1411)	3.80 [ 3.42 , 4.18 ]																							
<b>RE Model Heterogeneity</b>	<b>2.40 [ 1.46 , 3.34 ] (p &lt; 0.0001)</b>																							
Study (n)	SMR (95% CI)																							
Van Bunderen 2011 (n=2229)	1.27 [ 1.01 , 1.53 ]																							
Gaillard et al 2012 (n=13983)	1.13 [ 1.03 , 1.23 ]																							
<b>RE Model Heterogeneity</b>	<b>1.15 [ 1.05 , 1.24 ] (p &lt; 0.3257)</b>																							

Figure 3. Forest plots showing the difference in SMR among hypopituitary adults without and with GH (GH) treatment



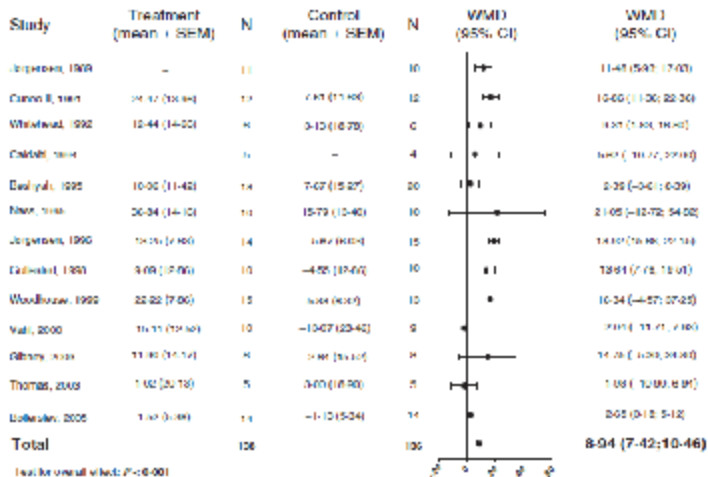
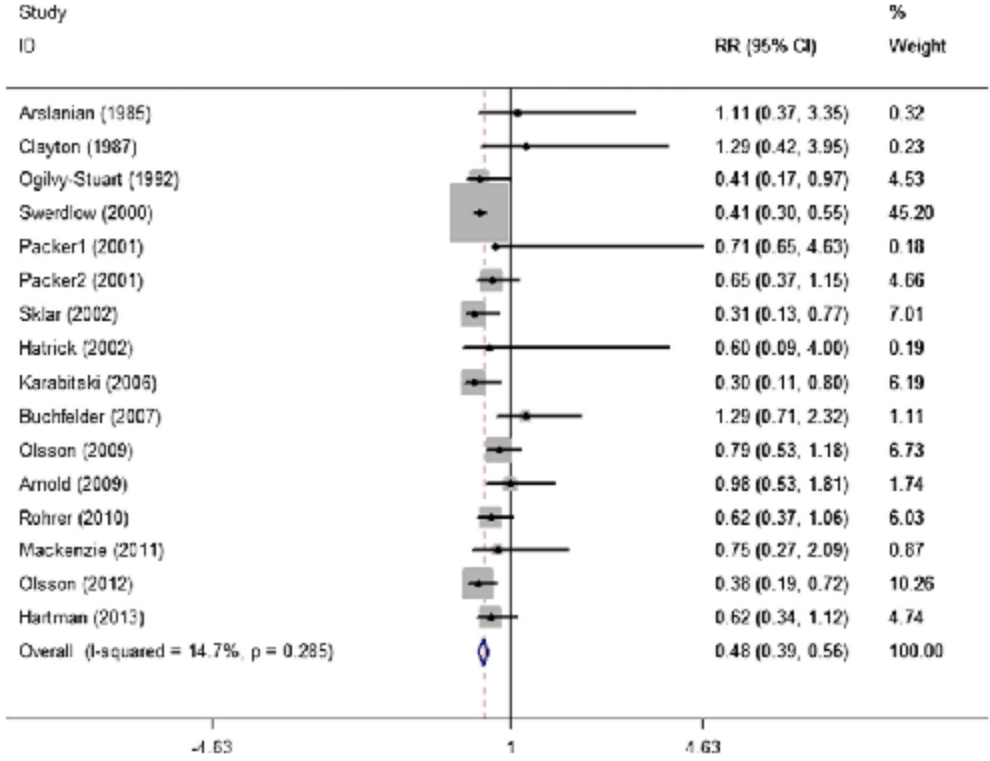
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																																																									
Rubenck 2009 <b>Źródło finansowania:</b> b.d.	<b>Cel:</b> ocena wpływu leczenia GH na wydolność aerobową i siłę mięśni u dorosłych pacjentów z GHD. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, Cochrane, Web of Science oraz EMBASE. <b>Punkt odcięcia:</b> luty 2007.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo <b>Punkty końcowe:</b> wydolność aerobowa, pułap tlenowy, siła mięśni, objętość mięśni. <b>Metodyka badań:</b> badania RCT.	<b>Wnioski:</b> ryzyko zgonu pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych przy pomocy GH jest znacząco niższe w porównaniu do pacjentów nieleczonych.  <b>Włączone badania:</b> 15 badań RCT. <b>Wyniki:</b> dokładne wyniki przedstawiono na poniższych rycinach. Wykazano brak znaczących różnic między pacjentami leczonymi GH, a przyjmującymi placebo w sile mięśni (WMD = 3,24; 95% CI: -1,12; 7,60). W przypadku objętości mięśni wykazano wzrost o 7,18 (SD = 1,68, p < 0,0001). Wykazano również istotny wzrost wydolności aerobowej wśród pacjentów przyjmujących GH względem placebo (WMD = 8,948; 95% CI: 7,428; 10,468). W przeglądzie Rubenck 2009 oceniano również pułap tlenowy - wykazano znaczący wzrost: WMD = 0,17 l/min (95% CI: 0,13; 0,2).   <table border="1" data-bbox="1064 406 1769 885"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Treatment (mean ± SEM)</th> <th>N</th> <th>Control (mean ± SEM)</th> <th>N</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>WMD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jorgensen, 1989</td> <td>-</td> <td>10</td> <td>-</td> <td>10</td> <td>11.45 (5.91; 17.00)</td> <td>11.45 (5.91; 17.00)</td> </tr> <tr> <td>Carroll, 1988</td> <td>16.17 (16.84)</td> <td>12</td> <td>7.91 (11.86)</td> <td>12</td> <td>12.60 (11.20; 23.20)</td> <td>12.60 (11.20; 23.20)</td> </tr> <tr> <td>Whitford, 1992</td> <td>12.44 (14.22)</td> <td>8</td> <td>3.10 (10.70)</td> <td>8</td> <td>9.34 (1.88; 16.80)</td> <td>9.34 (1.88; 16.80)</td> </tr> <tr> <td>Chikhi, 1994</td> <td>-</td> <td>6</td> <td>-</td> <td>4</td> <td>6.97 (10.77; 29.88)</td> <td>6.97 (10.77; 29.88)</td> </tr> <tr> <td>Dealyak, 1995</td> <td>10.00 (11.42)</td> <td>14</td> <td>7.07 (10.27)</td> <td>20</td> <td>2.93 (-0.01; 6.09)</td> <td>2.93 (-0.01; 6.09)</td> </tr> <tr> <td>Niemi, 1996</td> <td>26.24 (14.12)</td> <td>10</td> <td>15.72 (13.40)</td> <td>10</td> <td>21.05 (-12.72; 54.82)</td> <td>21.05 (-12.72; 54.82)</td> </tr> <tr> <td>Jorgensen, 1990</td> <td>14.25 (7.80)</td> <td>14</td> <td>10.7 (10.4)</td> <td>15</td> <td>14.10 (7.86; 20.34)</td> <td>14.10 (7.86; 20.34)</td> </tr> <tr> <td>Carroll, 1980</td> <td>9.08 (7.00)</td> <td>10</td> <td>-4.22 (17.60)</td> <td>10</td> <td>13.91 (7.75; 20.07)</td> <td>13.91 (7.75; 20.07)</td> </tr> <tr> <td>Woodhouse, 1992</td> <td>22.22 (7.00)</td> <td>15</td> <td>6.84 (6.00)</td> <td>10</td> <td>10.24 (-4.57; 25.09)</td> <td>10.24 (-4.57; 25.09)</td> </tr> <tr> <td>Vall, 2000</td> <td>16.11 (19.10)</td> <td>10</td> <td>-12.07 (23.42)</td> <td>9</td> <td>28.18 (11.21; 45.15)</td> <td>28.18 (11.21; 45.15)</td> </tr> <tr> <td>Olsson, 1998</td> <td>11.80 (11.14)</td> <td>8</td> <td>1.86 (16.10)</td> <td>8</td> <td>14.28 (1.29; 27.27)</td> <td>14.28 (1.29; 27.27)</td> </tr> <tr> <td>Thomas, 2003</td> <td>1.10 (20.18)</td> <td>5</td> <td>3.00 (10.80)</td> <td>5</td> <td>1.08 (1.00; 1.09)</td> <td>1.08 (1.00; 1.09)</td> </tr> <tr> <td>Loftsson, 2005</td> <td>1.10 (3.89)</td> <td>14</td> <td>-1.12 (5.24)</td> <td>14</td> <td>2.22 (0.12; 5.12)</td> <td>2.22 (0.12; 5.12)</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td></td> <td><b>128</b></td> <td></td> <td><b>126</b></td> <td></td> <td><b>8.94 (7.42; 10.46)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Test for overall effect: <math>P &lt; 0.001</math></p>	Study	Treatment (mean ± SEM)	N	Control (mean ± SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)	Jorgensen, 1989	-	10	-	10	11.45 (5.91; 17.00)	11.45 (5.91; 17.00)	Carroll, 1988	16.17 (16.84)	12	7.91 (11.86)	12	12.60 (11.20; 23.20)	12.60 (11.20; 23.20)	Whitford, 1992	12.44 (14.22)	8	3.10 (10.70)	8	9.34 (1.88; 16.80)	9.34 (1.88; 16.80)	Chikhi, 1994	-	6	-	4	6.97 (10.77; 29.88)	6.97 (10.77; 29.88)	Dealyak, 1995	10.00 (11.42)	14	7.07 (10.27)	20	2.93 (-0.01; 6.09)	2.93 (-0.01; 6.09)	Niemi, 1996	26.24 (14.12)	10	15.72 (13.40)	10	21.05 (-12.72; 54.82)	21.05 (-12.72; 54.82)	Jorgensen, 1990	14.25 (7.80)	14	10.7 (10.4)	15	14.10 (7.86; 20.34)	14.10 (7.86; 20.34)	Carroll, 1980	9.08 (7.00)	10	-4.22 (17.60)	10	13.91 (7.75; 20.07)	13.91 (7.75; 20.07)	Woodhouse, 1992	22.22 (7.00)	15	6.84 (6.00)	10	10.24 (-4.57; 25.09)	10.24 (-4.57; 25.09)	Vall, 2000	16.11 (19.10)	10	-12.07 (23.42)	9	28.18 (11.21; 45.15)	28.18 (11.21; 45.15)	Olsson, 1998	11.80 (11.14)	8	1.86 (16.10)	8	14.28 (1.29; 27.27)	14.28 (1.29; 27.27)	Thomas, 2003	1.10 (20.18)	5	3.00 (10.80)	5	1.08 (1.00; 1.09)	1.08 (1.00; 1.09)	Loftsson, 2005	1.10 (3.89)	14	-1.12 (5.24)	14	2.22 (0.12; 5.12)	2.22 (0.12; 5.12)	<b>Total</b>		<b>128</b>		<b>126</b>		<b>8.94 (7.42; 10.46)</b>	AMSTAR: 5/11
Study	Treatment (mean ± SEM)	N	Control (mean ± SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)																																																																																																							
Jorgensen, 1989	-	10	-	10	11.45 (5.91; 17.00)	11.45 (5.91; 17.00)																																																																																																							
Carroll, 1988	16.17 (16.84)	12	7.91 (11.86)	12	12.60 (11.20; 23.20)	12.60 (11.20; 23.20)																																																																																																							
Whitford, 1992	12.44 (14.22)	8	3.10 (10.70)	8	9.34 (1.88; 16.80)	9.34 (1.88; 16.80)																																																																																																							
Chikhi, 1994	-	6	-	4	6.97 (10.77; 29.88)	6.97 (10.77; 29.88)																																																																																																							
Dealyak, 1995	10.00 (11.42)	14	7.07 (10.27)	20	2.93 (-0.01; 6.09)	2.93 (-0.01; 6.09)																																																																																																							
Niemi, 1996	26.24 (14.12)	10	15.72 (13.40)	10	21.05 (-12.72; 54.82)	21.05 (-12.72; 54.82)																																																																																																							
Jorgensen, 1990	14.25 (7.80)	14	10.7 (10.4)	15	14.10 (7.86; 20.34)	14.10 (7.86; 20.34)																																																																																																							
Carroll, 1980	9.08 (7.00)	10	-4.22 (17.60)	10	13.91 (7.75; 20.07)	13.91 (7.75; 20.07)																																																																																																							
Woodhouse, 1992	22.22 (7.00)	15	6.84 (6.00)	10	10.24 (-4.57; 25.09)	10.24 (-4.57; 25.09)																																																																																																							
Vall, 2000	16.11 (19.10)	10	-12.07 (23.42)	9	28.18 (11.21; 45.15)	28.18 (11.21; 45.15)																																																																																																							
Olsson, 1998	11.80 (11.14)	8	1.86 (16.10)	8	14.28 (1.29; 27.27)	14.28 (1.29; 27.27)																																																																																																							
Thomas, 2003	1.10 (20.18)	5	3.00 (10.80)	5	1.08 (1.00; 1.09)	1.08 (1.00; 1.09)																																																																																																							
Loftsson, 2005	1.10 (3.89)	14	-1.12 (5.24)	14	2.22 (0.12; 5.12)	2.22 (0.12; 5.12)																																																																																																							
<b>Total</b>		<b>128</b>		<b>126</b>		<b>8.94 (7.42; 10.46)</b>																																																																																																							

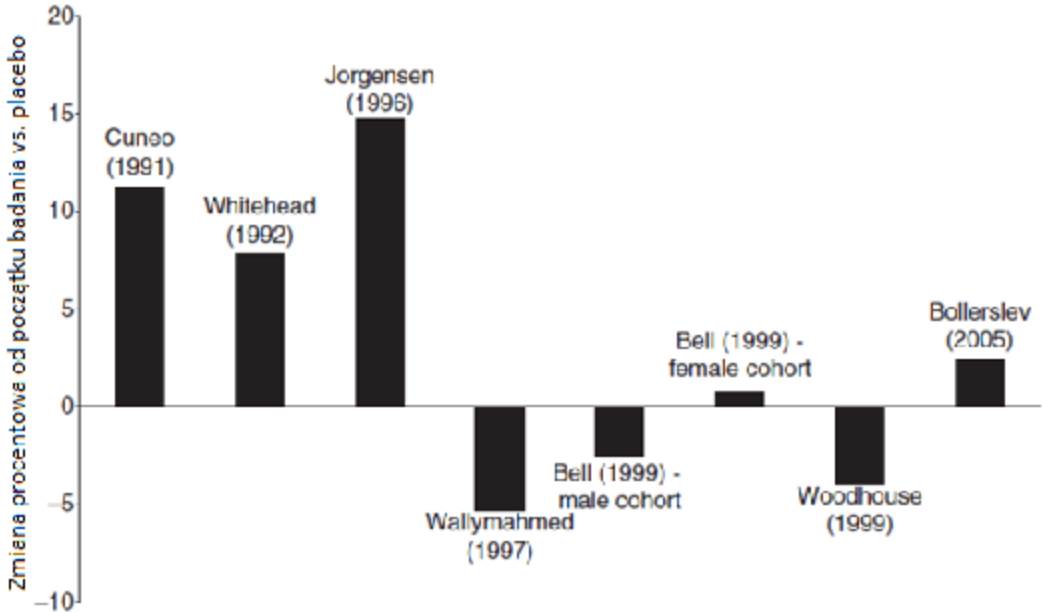
Fig. 1. Percentage changes in aerobic exercise capacity during GH treatment (weighted mean difference (WMD) and 95% confidence intervals). For two studies with cross-over design,<sup>121</sup> only the delta values were available.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Treatment (mean + SEM)</th> <th>N</th> <th>Control (mean + SEM)</th> <th>N</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>WMD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cusack, 1991</td> <td>0.48 (0.28)</td> <td>12</td> <td>0.14 (0.15)</td> <td>12</td> <td></td> <td>0.32 (0.24; 0.40)</td> </tr> <tr> <td>Whitehead, 1992</td> <td>0.29 (0.03)</td> <td>6</td> <td>0.00 (0.21)</td> <td>6</td> <td></td> <td>0.18 (0.07; 0.29)</td> </tr> <tr> <td>Neas, 1995</td> <td>0.70 (0.27)</td> <td>10</td> <td>0.00 (0.10)</td> <td>10</td> <td></td> <td>0.41 (-0.11; 0.93)</td> </tr> <tr> <td>Gilbert, 1998</td> <td>0.30 (0.28)</td> <td>10</td> <td>0.10 (0.20)</td> <td>10</td> <td></td> <td>0.20 (0.01; 0.39)</td> </tr> <tr> <td>Woodhouse, 1999</td> <td>0.40 (0.14)</td> <td>15</td> <td>0.10 (0.10)</td> <td>15</td> <td></td> <td>0.30 (0.09; 0.51)</td> </tr> <tr> <td>Glaser, 2003</td> <td>0.17 (0.20)</td> <td>8</td> <td>0.04 (0.15)</td> <td>8</td> <td></td> <td>0.21 (-0.19; 0.61)</td> </tr> <tr> <td>Bukenski, 2005</td> <td>0.01 (0.14)</td> <td>14</td> <td>-0.03 (0.10)</td> <td>14</td> <td></td> <td>0.70 (0.02; 0.12)</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td></td> <td><b>75</b></td> <td></td> <td><b>75</b></td> <td></td> <td><b>0.17 (0.13; 0.20)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>test for overall effect: <math>P = 0.001</math></p>	Study	Treatment (mean + SEM)	N	Control (mean + SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)	Cusack, 1991	0.48 (0.28)	12	0.14 (0.15)	12		0.32 (0.24; 0.40)	Whitehead, 1992	0.29 (0.03)	6	0.00 (0.21)	6		0.18 (0.07; 0.29)	Neas, 1995	0.70 (0.27)	10	0.00 (0.10)	10		0.41 (-0.11; 0.93)	Gilbert, 1998	0.30 (0.28)	10	0.10 (0.20)	10		0.20 (0.01; 0.39)	Woodhouse, 1999	0.40 (0.14)	15	0.10 (0.10)	15		0.30 (0.09; 0.51)	Glaser, 2003	0.17 (0.20)	8	0.04 (0.15)	8		0.21 (-0.19; 0.61)	Bukenski, 2005	0.01 (0.14)	14	-0.03 (0.10)	14		0.70 (0.02; 0.12)	<b>Total</b>		<b>75</b>		<b>75</b>		<b>0.17 (0.13; 0.20)</b>	
Study	Treatment (mean + SEM)	N	Control (mean + SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)																																																													
Cusack, 1991	0.48 (0.28)	12	0.14 (0.15)	12		0.32 (0.24; 0.40)																																																													
Whitehead, 1992	0.29 (0.03)	6	0.00 (0.21)	6		0.18 (0.07; 0.29)																																																													
Neas, 1995	0.70 (0.27)	10	0.00 (0.10)	10		0.41 (-0.11; 0.93)																																																													
Gilbert, 1998	0.30 (0.28)	10	0.10 (0.20)	10		0.20 (0.01; 0.39)																																																													
Woodhouse, 1999	0.40 (0.14)	15	0.10 (0.10)	15		0.30 (0.09; 0.51)																																																													
Glaser, 2003	0.17 (0.20)	8	0.04 (0.15)	8		0.21 (-0.19; 0.61)																																																													
Bukenski, 2005	0.01 (0.14)	14	-0.03 (0.10)	14		0.70 (0.02; 0.12)																																																													
<b>Total</b>		<b>75</b>		<b>75</b>		<b>0.17 (0.13; 0.20)</b>																																																													
			<p>Fig. 2 Absolute changes (l/min) in <math>VO_2</math> max during GH treatment [weighted mean difference (WMD) and 95% confidence intervals].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Treatment (mean + SEM)</th> <th>N</th> <th>Control (mean + SEM)</th> <th>N</th> <th>WMD (95% CI)</th> <th>WMD (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Impigrosso, 1989</td> <td>-6.29</td> <td>11</td> <td>-7.36</td> <td>10</td> <td></td> <td>7.70 (-0.91; 10.47)</td> </tr> <tr> <td>Whitehead, 1992</td> <td>15.82 (20.63)</td> <td>7</td> <td>7.75 (15.51)</td> <td>7</td> <td></td> <td>7.67 (-0.40; 15.74)</td> </tr> <tr> <td>Jorgensen, 1996</td> <td>23.00 (17.10)</td> <td>14</td> <td>20.00 (19.49)</td> <td>10</td> <td></td> <td>19.44 (-0.87; 39.74)</td> </tr> <tr> <td>Wulymalmsted, 1997</td> <td>5.02 (7.97)</td> <td>17</td> <td>5.91 (8.25)</td> <td>15</td> <td></td> <td>5.87 (-1.38; 13.44)</td> </tr> <tr> <td>Yahi, 2000</td> <td>7.00 (19.48)</td> <td>10</td> <td>17.04 (20.02)</td> <td>8</td> <td></td> <td>-10.11 (-30.10; 19.87)</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td></td> <td><b>59</b></td> <td></td> <td><b>54</b></td> <td></td> <td><b>3.94 (-1.19; 7.06)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>test for overall effect: <math>P = 0.16</math></p>	Study	Treatment (mean + SEM)	N	Control (mean + SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)	Impigrosso, 1989	-6.29	11	-7.36	10		7.70 (-0.91; 10.47)	Whitehead, 1992	15.82 (20.63)	7	7.75 (15.51)	7		7.67 (-0.40; 15.74)	Jorgensen, 1996	23.00 (17.10)	14	20.00 (19.49)	10		19.44 (-0.87; 39.74)	Wulymalmsted, 1997	5.02 (7.97)	17	5.91 (8.25)	15		5.87 (-1.38; 13.44)	Yahi, 2000	7.00 (19.48)	10	17.04 (20.02)	8		-10.11 (-30.10; 19.87)	<b>Total</b>		<b>59</b>		<b>54</b>		<b>3.94 (-1.19; 7.06)</b>															
Study	Treatment (mean + SEM)	N	Control (mean + SEM)	N	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)																																																													
Impigrosso, 1989	-6.29	11	-7.36	10		7.70 (-0.91; 10.47)																																																													
Whitehead, 1992	15.82 (20.63)	7	7.75 (15.51)	7		7.67 (-0.40; 15.74)																																																													
Jorgensen, 1996	23.00 (17.10)	14	20.00 (19.49)	10		19.44 (-0.87; 39.74)																																																													
Wulymalmsted, 1997	5.02 (7.97)	17	5.91 (8.25)	15		5.87 (-1.38; 13.44)																																																													
Yahi, 2000	7.00 (19.48)	10	17.04 (20.02)	8		-10.11 (-30.10; 19.87)																																																													
<b>Total</b>		<b>59</b>		<b>54</b>		<b>3.94 (-1.19; 7.06)</b>																																																													
			<p>Fig. 3 Percentage changes in muscle strength during GH treatment [weighted mean difference (WMD) and 95% confidence intervals]. For one study with cross-over design,<sup>a</sup> only the delta values were available.</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH wykazuje pozytywny wpływ na siłę mięśni oraz wydolność organizmu pacjentów z GHD.</p>																																																																
Shen 2015	Cel: oszacowanie potencjalnej zależności między	Populacja: pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD.	Włączone badania: 15 badań obserwacyjnych.	AMSTAR: 8/11																																																															

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																						
<p><b>Zródło finansowania:</b> bd</p>	<p>stosowaniem GH a nawrotem/progresją guza wewnątrzczaszkowego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, Cochrane i Embase.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> luty 2014.</p>	<p><b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Ryzyko nawrotu lub progresji nowotworów wewnątrzczaszkowych.</p> <p><b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.</p>	<p><b>Wyniki:</b> wynik metaanalizy włączonych badań wskazuje na niższe ryzyko wystąpienia guzów wewnątrzczaszkowych związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych (RR = 0,48; 95% CI : 0,39; 0,56; poniżej 1). rycina).</p>  <table border="1" data-bbox="958 277 1944 1040"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>RR (95% CI)</th> <th>% Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Arslanian (1985)</td><td>1.11 (0.37, 3.35)</td><td>0.32</td></tr> <tr><td>Clayton (1987)</td><td>1.29 (0.42, 3.95)</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>Ogilvy-Stuart (1992)</td><td>0.41 (0.17, 0.97)</td><td>4.53</td></tr> <tr><td>Swerdlow (2000)</td><td>0.41 (0.30, 0.55)</td><td>45.20</td></tr> <tr><td>Packer1 (2001)</td><td>0.71 (0.65, 4.63)</td><td>0.18</td></tr> <tr><td>Packer2 (2001)</td><td>0.65 (0.37, 1.15)</td><td>4.66</td></tr> <tr><td>Sklar (2002)</td><td>0.31 (0.13, 0.77)</td><td>7.01</td></tr> <tr><td>Hatrick (2002)</td><td>0.60 (0.09, 4.00)</td><td>0.19</td></tr> <tr><td>Karabitski (2006)</td><td>0.30 (0.11, 0.80)</td><td>6.19</td></tr> <tr><td>Buchfelder (2007)</td><td>1.29 (0.71, 2.32)</td><td>1.11</td></tr> <tr><td>Olsson (2009)</td><td>0.79 (0.53, 1.18)</td><td>6.73</td></tr> <tr><td>Arnold (2009)</td><td>0.98 (0.53, 1.81)</td><td>1.74</td></tr> <tr><td>Rohrer (2010)</td><td>0.62 (0.37, 1.06)</td><td>6.03</td></tr> <tr><td>Mackenzie (2011)</td><td>0.75 (0.27, 2.09)</td><td>0.87</td></tr> <tr><td>Olsson (2012)</td><td>0.38 (0.19, 0.72)</td><td>10.26</td></tr> <tr><td>Hartman (2013)</td><td>0.62 (0.34, 1.12)</td><td>4.74</td></tr> <tr><td>Overall (I-squared = 14.7% p = 0.285)</td><td>0.48 (0.39, 0.56)</td><td>100.00</td></tr> </tbody> </table> <p><b>Fig. 2 Forest plot of GHRT and tumor recurrence/progression in GH-deficient intracranial tumors</b></p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH wiąże się z obniżeniem ryzyka wystąpienia nowotworów wewnątrzczaszkowych wśród pacjentów z GHD.</p>	Study ID	RR (95% CI)	% Weight	Arslanian (1985)	1.11 (0.37, 3.35)	0.32	Clayton (1987)	1.29 (0.42, 3.95)	0.23	Ogilvy-Stuart (1992)	0.41 (0.17, 0.97)	4.53	Swerdlow (2000)	0.41 (0.30, 0.55)	45.20	Packer1 (2001)	0.71 (0.65, 4.63)	0.18	Packer2 (2001)	0.65 (0.37, 1.15)	4.66	Sklar (2002)	0.31 (0.13, 0.77)	7.01	Hatrick (2002)	0.60 (0.09, 4.00)	0.19	Karabitski (2006)	0.30 (0.11, 0.80)	6.19	Buchfelder (2007)	1.29 (0.71, 2.32)	1.11	Olsson (2009)	0.79 (0.53, 1.18)	6.73	Arnold (2009)	0.98 (0.53, 1.81)	1.74	Rohrer (2010)	0.62 (0.37, 1.06)	6.03	Mackenzie (2011)	0.75 (0.27, 2.09)	0.87	Olsson (2012)	0.38 (0.19, 0.72)	10.26	Hartman (2013)	0.62 (0.34, 1.12)	4.74	Overall (I-squared = 14.7% p = 0.285)	0.48 (0.39, 0.56)	100.00	
Study ID	RR (95% CI)	% Weight																																																								
Arslanian (1985)	1.11 (0.37, 3.35)	0.32																																																								
Clayton (1987)	1.29 (0.42, 3.95)	0.23																																																								
Ogilvy-Stuart (1992)	0.41 (0.17, 0.97)	4.53																																																								
Swerdlow (2000)	0.41 (0.30, 0.55)	45.20																																																								
Packer1 (2001)	0.71 (0.65, 4.63)	0.18																																																								
Packer2 (2001)	0.65 (0.37, 1.15)	4.66																																																								
Sklar (2002)	0.31 (0.13, 0.77)	7.01																																																								
Hatrick (2002)	0.60 (0.09, 4.00)	0.19																																																								
Karabitski (2006)	0.30 (0.11, 0.80)	6.19																																																								
Buchfelder (2007)	1.29 (0.71, 2.32)	1.11																																																								
Olsson (2009)	0.79 (0.53, 1.18)	6.73																																																								
Arnold (2009)	0.98 (0.53, 1.81)	1.74																																																								
Rohrer (2010)	0.62 (0.37, 1.06)	6.03																																																								
Mackenzie (2011)	0.75 (0.27, 2.09)	0.87																																																								
Olsson (2012)	0.38 (0.19, 0.72)	10.26																																																								
Hartman (2013)	0.62 (0.34, 1.12)	4.74																																																								
Overall (I-squared = 14.7% p = 0.285)	0.48 (0.39, 0.56)	100.00																																																								
<p>Stochhlom 2015</p> <p><b>Zródło finansowania:</b> bd</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii GH wśród pacjentów z GHD.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed.</p> <p><b>Punkt odcięcia:</b> październik 2014.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD.</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność podczas długotrwałego leczenia, śmiertelność, śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, występowanie nowotworów (nowe, nawroty oraz progresje), metabolizm glukozy i ryzyko wystąpienia cukrzycy.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 92 badania w tym 9 RCT.</p> <p><b>Wyniki:</b> pacjenci stosujący GH nie doświadczają zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do populacji ogólnej. W porównaniu do populacji ogólnej jedynie jedna publikacja raportowała większe ogólne ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych GH (SMR = 1,42; 95% CI : 1,18; 1,70), natomiast w pozostałych 6 badaniach nie zaobserwowano znamiennej różnicy. Jedna publikacja włączona do analizy raportowała porównanie pacjentów leczonych GH i nieleczonych GH, które wykazało znacznie niższe ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych GH (SMR = 0,34; 95% CI : 0,15; 0,74). Nie zaobserwowano istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów pierwotnych, wtórnych lub nawrotu podczas długotrwałego przyjmowania GH względem populacji ogólnej lub populacji pacjentów nie przyjmujących GH. Ocena ryzyka wystąpienia cukrzycy nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH nie wywołuje zwiększonego ryzyka zgonu, wystąpienia nowotworów pierwotnych lub wtórnych oraz nawrotu nowotworów.</p>	<p>AMSTAR: 2/11</p>																																																						

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR
van Bunderen 2014 <b>Źródło finansowania:</b> grant publiczny.	<b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa GH wśród dorosłych z GHD w chorobach sercowo-naczyniowych, udarze i złamaniach, nowotworach/nawrotach, cukrzycy. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> PubMed, EMBASE oraz Cochrane. <b>Punkt odcięcia:</b> luty 2014.	<b>Metodyka badań:</b> dowolne badania. <b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo. <b>Punkty końcowe:</b> ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko złamań, BMD. <b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.	<b>Włączone badania:</b> 21 badań obserwacyjne. <b>Wyniki:</b> dwa z siedmiu badań porównywało pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu z pacjentami nieleczonymi. Badania te nie wykazały znamiennych różnic w ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak trwały one jedynie 0,8 oraz 2,3 lata. Pozostałe 5 badań porównywało się z populacją ogólną. Jedno z badań na grupie 750 pacjentów z GHD leczonych przez 6 lat wykazało obniżone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn. W drugim badaniu, w którym brał udział 289 pacjentów trwające 5 lat wykazano obniżone ryzyko zawału mięśnia sercowego. W trzech pozostałych badaniach nie wykazano znamiennych różnic między populacją z GHD leczoną GH, a populacją ogólną w ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oddzielnie zbadano ryzyko zgonu z powodu zdarzeń mózgowo-naczyniowych, które w dwóch badaniach było istotnie wyższe w grupie GHD. Ponadto, w przeglądzie van Bunderen 2014 włączono 14 badań dotyczących występowania wznowy nowotworów lub wystąpienia nowotworów pierwotnych. Nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń wśród dorosłych pacjentów z GHD leczonych GH. Do przeglądu van Bunderen 2014 włączono 4 badania pierwotne, w których oceniono, iż ryzyko wystąpienia złamań kości wśród pacjentów z GHD leczonych za pomocą GH jest porównywalne do populacji ogólnej, natomiast wśród pacjentów nie poddawanych leczeniu GH ryzyko wystąpienia złamań pozostaje na wyższym poziomie. Wyniki badań dotyczących ryzyka wystąpienia cukrzycy są niejednoznaczne. Część badań sugeruje spadek ryzyka wystąpienia cukrzycy po długotrwałej terapii GH ze względu na obniżenie się całkowitej masy tkanki tłuszczowej, w szczególności w pasie. Jedno badanie obserwacyjne z rejestru pacjentów sugeruje wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy, a badanie dotyczące innego rejestru pacjentów nie. Autorzy przeglądu wskazują na czynniki takie jak poziom aktywności fizycznej oraz BMI, które mają wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. <b>Wnioski:</b> wykazano obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz brak podwyższonego ryzyka występowania nowotworów. Wykazano również obniżenie ryzyka wystąpienia złamań kości wśród pacjentów przyjmujących GH.	AMSTAR: 7/11
Widdowson 2008 <b>Źródło finansowania:</b> b.d.	<b>Cel:</b> ocena skuteczności GH w wydolności wysiłkowej wśród pacjentów z GHD. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa. <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline. <b>Punkt odcięcia:</b> styczeń 2008.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AD-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo. <b>Punkty końcowe:</b> pułap tlenowy, maksymalna moc, maksymalne tętno, wydolność organizmu. <b>Metodyka badań:</b> badania RCT.	<b>Włączone badania:</b> 11 badań RCT. <b>Wyniki:</b> w wyniku metaanalizy badań włączonych do przeglądu zaobserwowano znamiennej poprawę w pułapie tlenowym (sumaryczny efekt = 0,34 (95% CI: 0,07; 0,62)), maksymalnej wydolności (sumaryczny efekt = 0,32 (95% CI: 0,08; 0,56)), natomiast zmiana maksymalnego tętna nie była istotna statystycznie (sumaryczny efekt = 0,36 (95% CI: -0,17; 0,89)).	AMSTAR: 6/11.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																																																
			<p><b>TABLE 2.</b> Effect sizes, confidence intervals, and heterogeneity statistics for total study group and adult-only (AO)/childhood-only (CO) subgroups</p> <table border="1" data-bbox="896 363 1944 1098"> <thead> <tr> <th></th> <th><math>d_s</math></th> <th>95% CI</th> <th>Q</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>All studies</b></td> </tr> <tr> <td>Combined</td> <td>0.32</td> <td>0.08–0.56</td> <td>2.68</td> <td>0.012</td> </tr> <tr> <td>VO<sub>2</sub>max</td> <td>0.34</td> <td>0.07–0.62</td> <td>2.19</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>Maximum power</td> <td>0.4</td> <td>0.06–0.74</td> <td>0.92</td> <td>0.012</td> </tr> <tr> <td>MaxHR</td> <td>0.36</td> <td>–0.17 to 0.89</td> <td>2.51</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>AO only</b></td> </tr> <tr> <td>Combined</td> <td>0.31</td> <td>0.04–0.57</td> <td>2.66</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>VO<sub>2</sub>max</td> <td>0.34</td> <td>0.03–0.61</td> <td>2.58</td> <td>0.24</td> </tr> <tr> <td>Maximum power</td> <td>0.42</td> <td>0.02–0.82</td> <td>0.66</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>MaxHR</td> <td>0.17</td> <td>–0.48 to 1.83</td> <td>0.13</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>CO only</b></td> </tr> <tr> <td>Combined</td> <td>0.39</td> <td>–0.23 to 1.01</td> <td>0.37</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>VO<sub>2</sub>max</td> <td>0.59</td> <td>–0.30 to 1.49</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maximum power</td> <td>0.36</td> <td>–0.26 to 0.97</td> <td>0.23</td> <td>0.37</td> </tr> <tr> <td>MaxHR</td> <td>0.71</td> <td>–0.19 to 1.62</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>CI, Confidence interval; HR, heart rate.</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH pozytywnie wpływa na wydolność organizmu poprzez zwiększenie maksymalnej wydolności organizmu oraz poprawę pułapu tlenowego.</p>		$d_s$	95% CI	Q	P value	<b>All studies</b>					Combined	0.32	0.08–0.56	2.68	0.012	VO <sub>2</sub> max	0.34	0.07–0.62	2.19	0.4	Maximum power	0.4	0.06–0.74	0.92	0.012	MaxHR	0.36	–0.17 to 0.89	2.51	0.74	<b>AO only</b>					Combined	0.31	0.04–0.57	2.66	0.05	VO <sub>2</sub> max	0.34	0.03–0.61	2.58	0.24	Maximum power	0.42	0.02–0.82	0.66	0.04	MaxHR	0.17	–0.48 to 1.83	0.13	0.29	<b>CO only</b>					Combined	0.39	–0.23 to 1.01	0.37	0.45	VO <sub>2</sub> max	0.59	–0.30 to 1.49			Maximum power	0.36	–0.26 to 0.97	0.23	0.37	MaxHR	0.71	–0.19 to 1.62			
	$d_s$	95% CI	Q	P value																																																																																
<b>All studies</b>																																																																																				
Combined	0.32	0.08–0.56	2.68	0.012																																																																																
VO <sub>2</sub> max	0.34	0.07–0.62	2.19	0.4																																																																																
Maximum power	0.4	0.06–0.74	0.92	0.012																																																																																
MaxHR	0.36	–0.17 to 0.89	2.51	0.74																																																																																
<b>AO only</b>																																																																																				
Combined	0.31	0.04–0.57	2.66	0.05																																																																																
VO <sub>2</sub> max	0.34	0.03–0.61	2.58	0.24																																																																																
Maximum power	0.42	0.02–0.82	0.66	0.04																																																																																
MaxHR	0.17	–0.48 to 1.83	0.13	0.29																																																																																
<b>CO only</b>																																																																																				
Combined	0.39	–0.23 to 1.01	0.37	0.45																																																																																
VO <sub>2</sub> max	0.59	–0.30 to 1.49																																																																																		
Maximum power	0.36	–0.26 to 0.97	0.23	0.37																																																																																
MaxHR	0.71	–0.19 to 1.62																																																																																		
Wid-dowson 2009 <b>Źródło fi-nansowa-nia:</b> b.d	<b>Cel:</b> wpływ leczenia GH na siłę mięśni u dorosłych pacjentów z GHD. <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.	<b>Populacja:</b> pacjenci z AO-GHD i/lub CO-GHD. <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo. <b>Punkty końcowe:</b> siła mięśni.	<b>Włączone badania:</b> 8 badań RCT. <b>Kluczowe wyniki:</b> Zmiana siły mięśni względem placebo od -5% do +15% (poniższa rycina). Sumaryczny efekt nie był znamienny i wyniósł 0,01 (95% CI: -0,25; 0,27).	AMSTAR: 7/11.																																																																																

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																		
	<p><b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline.  <b>Punkt odcięcia:</b> styczeń 2009.</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> Badania RCT.</p>	 <table border="1" data-bbox="913 229 1951 842"> <caption>Wyniki z wykresu: Zmiana procentowa od początku badania vs. placebo</caption> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Zmiana procentowa (vs. placebo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cuneo (1991)</td> <td>~11</td> </tr> <tr> <td>Whitehead (1992)</td> <td>~8</td> </tr> <tr> <td>Jorgensen (1996)</td> <td>~15</td> </tr> <tr> <td>Walymahmed (1997)</td> <td>~-6</td> </tr> <tr> <td>Bell (1999) - male cohort</td> <td>~-2</td> </tr> <tr> <td>Bell (1999) - female cohort</td> <td>~1</td> </tr> <tr> <td>Woodhouse (1999)</td> <td>~-3</td> </tr> <tr> <td>Bollerslev (2005)</td> <td>~3</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b> nie wykazano znamiennego pozytywnego wpływu terapii GH na siłę mięśni w trakcie krótkotrwałego stosowania.</p>	Badanie	Zmiana procentowa (vs. placebo)	Cuneo (1991)	~11	Whitehead (1992)	~8	Jorgensen (1996)	~15	Walymahmed (1997)	~-6	Bell (1999) - male cohort	~-2	Bell (1999) - female cohort	~1	Woodhouse (1999)	~-3	Bollerslev (2005)	~3	
Badanie	Zmiana procentowa (vs. placebo)																					
Cuneo (1991)	~11																					
Whitehead (1992)	~8																					
Jorgensen (1996)	~15																					
Walymahmed (1997)	~-6																					
Bell (1999) - male cohort	~-2																					
Bell (1999) - female cohort	~1																					
Woodhouse (1999)	~-3																					
Bollerslev (2005)	~3																					
Xue 2013 <b>Źródło finansowania:</b> b.d.	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności GH w poprawie gęstości mineralnej kości u dorosłych z GHD.  <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.  <b>Przeszukane bazy danych:</b> Medline, EMBASE, Cochrane.  <b>Punkt odcięcia:</b> grudzień 2012.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z AG-GHD i/lub CO-GHD.  <b>Porównane interwencje:</b> GH, placebo.  <b>Punkty końcowe:</b> BMD mierzone w tylnym odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS), całym ciele (TB) oraz szyjce kości udowej (FN).  <b>Metodyka badań:</b> dowolne badania.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 20 badań kontrolnych i obserwacyjnych.  <b>Wyniki:</b> wyniki metaanaliz wskazują na znaczącą poprawę BMD we wszystkich trzech mierzonych obszarach: BMD LS, BMD FN oraz BMD TB (odpowiednio SMD = 0,43 (95% CI: 0,26; 0,59), SMD = 0,38 (95% CI: 0,16; 0,60) oraz SMD = 0,24 (95% CI: 0,02; 0,47).</p>	AMSTAR: 10/11.																		

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																																															
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hansen et al. (1996)</td><td>-0.06 (-0.8, 0.68)</td><td>3.52</td></tr> <tr><td>Johannsson et al. (1996)</td><td>0.26 (-0.16, 0.68)</td><td>6.78</td></tr> <tr><td>Rodríguez-Armas et al. (1998)</td><td>1.33 (0.58, 2.08)</td><td>3.45</td></tr> <tr><td>Biller et al. (2000)</td><td>0.34 (-0.28, 0.97)</td><td>4.42</td></tr> <tr><td>Lanzi et al. (2003)</td><td>0.17 (-0.49, 0.82)</td><td>4.16</td></tr> <tr><td>Underwood et al. 1 (2003)</td><td>0.22 (-0.62, 1.06)</td><td>2.94</td></tr> <tr><td>Underwood et al. 2 (2003)</td><td>0.29 (-0.45, 1.04)</td><td>3.49</td></tr> <tr><td>Hubina et al. 1 (2004)</td><td>0.35 (-0.27, 0.97)</td><td>4.41</td></tr> <tr><td>Hubina et al. 2 (2004)</td><td>0.53 (-0.1, 1.16)</td><td>4.36</td></tr> <tr><td>Bravenboer et al. (2005)</td><td>0.81 (0.34, 1.27)</td><td>6.09</td></tr> <tr><td>Arwert et al. (2005)</td><td>0.44 (-0.14, 1.03)</td><td>4.78</td></tr> <tr><td>Boguszewski et al. (2005)</td><td>0.05 (-0.61, 0.7)</td><td>4.17</td></tr> <tr><td>Benedini et al. (2006)</td><td>0.43 (-0.38, 1.24)</td><td>3.09</td></tr> <tr><td>Snyder et al. (2007)</td><td>0.22 (-0.26, 0.71)</td><td>5.89</td></tr> <tr><td>Gotheerstrom et al. (2007)</td><td>0.34 (0.01, 0.64)</td><td>8.55</td></tr> <tr><td>Fideleff et al. (2008)</td><td>1.46 (1.01, 1.91)</td><td>6.31</td></tr> <tr><td>Cooney et al. (2009)</td><td>0.37 (0.1, 0.64)</td><td>9.05</td></tr> <tr><td>Van den Heijlant et al. (2011)</td><td>0.19 (-0.32, 0.7)</td><td>5.62</td></tr> <tr><td>Elbornsson et al. (2012)</td><td>0.28 (0.01, 0.56)</td><td>8.99</td></tr> <tr><td>Overall (<math>I^2 = 50\%</math>, <math>P = 0.007</math>)</td><td>0.43 (0.26, 0.59)</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> <p>Note: weights are from random effects analysis</p>	Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	Hansen et al. (1996)	-0.06 (-0.8, 0.68)	3.52	Johannsson et al. (1996)	0.26 (-0.16, 0.68)	6.78	Rodríguez-Armas et al. (1998)	1.33 (0.58, 2.08)	3.45	Biller et al. (2000)	0.34 (-0.28, 0.97)	4.42	Lanzi et al. (2003)	0.17 (-0.49, 0.82)	4.16	Underwood et al. 1 (2003)	0.22 (-0.62, 1.06)	2.94	Underwood et al. 2 (2003)	0.29 (-0.45, 1.04)	3.49	Hubina et al. 1 (2004)	0.35 (-0.27, 0.97)	4.41	Hubina et al. 2 (2004)	0.53 (-0.1, 1.16)	4.36	Bravenboer et al. (2005)	0.81 (0.34, 1.27)	6.09	Arwert et al. (2005)	0.44 (-0.14, 1.03)	4.78	Boguszewski et al. (2005)	0.05 (-0.61, 0.7)	4.17	Benedini et al. (2006)	0.43 (-0.38, 1.24)	3.09	Snyder et al. (2007)	0.22 (-0.26, 0.71)	5.89	Gotheerstrom et al. (2007)	0.34 (0.01, 0.64)	8.55	Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.31	Cooney et al. (2009)	0.37 (0.1, 0.64)	9.05	Van den Heijlant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	5.62	Elbornsson et al. (2012)	0.28 (0.01, 0.56)	8.99	Overall ( $I^2 = 50\%$ , $P = 0.007$ )	0.43 (0.26, 0.59)	100	
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																																																																	
Hansen et al. (1996)	-0.06 (-0.8, 0.68)	3.52																																																																	
Johannsson et al. (1996)	0.26 (-0.16, 0.68)	6.78																																																																	
Rodríguez-Armas et al. (1998)	1.33 (0.58, 2.08)	3.45																																																																	
Biller et al. (2000)	0.34 (-0.28, 0.97)	4.42																																																																	
Lanzi et al. (2003)	0.17 (-0.49, 0.82)	4.16																																																																	
Underwood et al. 1 (2003)	0.22 (-0.62, 1.06)	2.94																																																																	
Underwood et al. 2 (2003)	0.29 (-0.45, 1.04)	3.49																																																																	
Hubina et al. 1 (2004)	0.35 (-0.27, 0.97)	4.41																																																																	
Hubina et al. 2 (2004)	0.53 (-0.1, 1.16)	4.36																																																																	
Bravenboer et al. (2005)	0.81 (0.34, 1.27)	6.09																																																																	
Arwert et al. (2005)	0.44 (-0.14, 1.03)	4.78																																																																	
Boguszewski et al. (2005)	0.05 (-0.61, 0.7)	4.17																																																																	
Benedini et al. (2006)	0.43 (-0.38, 1.24)	3.09																																																																	
Snyder et al. (2007)	0.22 (-0.26, 0.71)	5.89																																																																	
Gotheerstrom et al. (2007)	0.34 (0.01, 0.64)	8.55																																																																	
Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.31																																																																	
Cooney et al. (2009)	0.37 (0.1, 0.64)	9.05																																																																	
Van den Heijlant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	5.62																																																																	
Elbornsson et al. (2012)	0.28 (0.01, 0.56)	8.99																																																																	
Overall ( $I^2 = 50\%$ , $P = 0.007$ )	0.43 (0.26, 0.59)	100																																																																	
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hansen et al. (1996)</td><td>0 (-0.71, 0.71)</td><td>4.5</td></tr> <tr><td>Johannsson et al. (1996)</td><td>0.3 (-0.12, 0.72)</td><td>6.93</td></tr> <tr><td>Rodríguez-Armas et al. (1998)</td><td>1.67 (0.88, 2.46)</td><td>4.2</td></tr> <tr><td>Biller et al. (2000)</td><td>0.15 (-0.47, 0.77)</td><td>5.32</td></tr> <tr><td>Koranyi et al. 1 (2001)</td><td>0.27 (-0.31, 0.88)</td><td>5.42</td></tr> <tr><td>Koranyi et al. 2 (2001)</td><td>0.25 (-0.38, 0.88)</td><td>5.42</td></tr> <tr><td>Lanzi et al. (2003)</td><td>0.25 (-0.1, 0.61)</td><td>5.07</td></tr> <tr><td>Hubina et al. 1 (2004)</td><td>0.19 (-0.43, 0.81)</td><td>5.32</td></tr> <tr><td>Hubina et al. 2 (2004)</td><td>0.65 (0.02, 1.29)</td><td>5.2</td></tr> <tr><td>Bravenboer et al. (2005)</td><td>0.75 (0.28, 1.21)</td><td>6.55</td></tr> <tr><td>Arwert et al. (2005)</td><td>0.18 (-0.4, 0.76)</td><td>5.63</td></tr> <tr><td>Boguszewski et al. (2005)</td><td>0.26 (-0.4, 0.91)</td><td>5.07</td></tr> <tr><td>Snyder et al. (2007)</td><td>0.08 (-0.41, 0.56)</td><td>6.11</td></tr> <tr><td>Gotheerstrom et al. (2007)</td><td>0.23 (-0.07, 0.53)</td><td>7.94</td></tr> <tr><td>Fideleff et al. (2008)</td><td>1.46 (1.01, 1.91)</td><td>6.67</td></tr> <tr><td>Van den Heijlant et al. (2011)</td><td>0 (-0.51, 0.51)</td><td>6.21</td></tr> <tr><td>Elbornsson et al. (2012)</td><td>0 (-0.27, 0.27)</td><td>8.15</td></tr> <tr><td>Overall (<math>I^2 = 67.8\%</math>, <math>P = 0</math>)</td><td>0.38 (0.16, 0.6)</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> <p>Note: weights are from random effects analysis</p>	Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	Hansen et al. (1996)	0 (-0.71, 0.71)	4.5	Johannsson et al. (1996)	0.3 (-0.12, 0.72)	6.93	Rodríguez-Armas et al. (1998)	1.67 (0.88, 2.46)	4.2	Biller et al. (2000)	0.15 (-0.47, 0.77)	5.32	Koranyi et al. 1 (2001)	0.27 (-0.31, 0.88)	5.42	Koranyi et al. 2 (2001)	0.25 (-0.38, 0.88)	5.42	Lanzi et al. (2003)	0.25 (-0.1, 0.61)	5.07	Hubina et al. 1 (2004)	0.19 (-0.43, 0.81)	5.32	Hubina et al. 2 (2004)	0.65 (0.02, 1.29)	5.2	Bravenboer et al. (2005)	0.75 (0.28, 1.21)	6.55	Arwert et al. (2005)	0.18 (-0.4, 0.76)	5.63	Boguszewski et al. (2005)	0.26 (-0.4, 0.91)	5.07	Snyder et al. (2007)	0.08 (-0.41, 0.56)	6.11	Gotheerstrom et al. (2007)	0.23 (-0.07, 0.53)	7.94	Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.67	Van den Heijlant et al. (2011)	0 (-0.51, 0.51)	6.21	Elbornsson et al. (2012)	0 (-0.27, 0.27)	8.15	Overall ( $I^2 = 67.8\%$ , $P = 0$ )	0.38 (0.16, 0.6)	100							
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																																																																	
Hansen et al. (1996)	0 (-0.71, 0.71)	4.5																																																																	
Johannsson et al. (1996)	0.3 (-0.12, 0.72)	6.93																																																																	
Rodríguez-Armas et al. (1998)	1.67 (0.88, 2.46)	4.2																																																																	
Biller et al. (2000)	0.15 (-0.47, 0.77)	5.32																																																																	
Koranyi et al. 1 (2001)	0.27 (-0.31, 0.88)	5.42																																																																	
Koranyi et al. 2 (2001)	0.25 (-0.38, 0.88)	5.42																																																																	
Lanzi et al. (2003)	0.25 (-0.1, 0.61)	5.07																																																																	
Hubina et al. 1 (2004)	0.19 (-0.43, 0.81)	5.32																																																																	
Hubina et al. 2 (2004)	0.65 (0.02, 1.29)	5.2																																																																	
Bravenboer et al. (2005)	0.75 (0.28, 1.21)	6.55																																																																	
Arwert et al. (2005)	0.18 (-0.4, 0.76)	5.63																																																																	
Boguszewski et al. (2005)	0.26 (-0.4, 0.91)	5.07																																																																	
Snyder et al. (2007)	0.08 (-0.41, 0.56)	6.11																																																																	
Gotheerstrom et al. (2007)	0.23 (-0.07, 0.53)	7.94																																																																	
Fideleff et al. (2008)	1.46 (1.01, 1.91)	6.67																																																																	
Van den Heijlant et al. (2011)	0 (-0.51, 0.51)	6.21																																																																	
Elbornsson et al. (2012)	0 (-0.27, 0.27)	8.15																																																																	
Overall ( $I^2 = 67.8\%$ , $P = 0$ )	0.38 (0.16, 0.6)	100																																																																	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	AMSTAR																																										
			<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Study ID</th> <th>SMD (95% CI)</th> <th>Weight (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hansen et al. (1996)</td><td>0.22 (-0.96, 0.53)</td><td>5.38</td></tr> <tr><td>Johannsson et al. (1996)</td><td>0.02 (-0.39, 0.44)</td><td>9.06</td></tr> <tr><td>Rodriguez-Arnao et al. (1998)</td><td>1.5 (0.73, 2.27)</td><td>5.15</td></tr> <tr><td>Cuneo et al. (1998)</td><td>-0.24 (-0.55, 0.06)</td><td>10.63</td></tr> <tr><td>Biller et al. (2000)</td><td>0.17 (-0.45, 0.79)</td><td>6.56</td></tr> <tr><td>Koranyi et al. 1 (2001)</td><td>0.45 (-0.16, 1.07)</td><td>6.64</td></tr> <tr><td>Koranyi et al. 2 (2001)</td><td>-0.04 (-0.65, 0.56)</td><td>6.73</td></tr> <tr><td>Götherström et al. (2007)</td><td>0.21 (0.08, 0.51)</td><td>10.73</td></tr> <tr><td>Fideleff et al. (2008)</td><td>1 (0.58, 1.43)</td><td>8.97</td></tr> <tr><td>Conway et al. (2009)</td><td>0.17 (-0.09, 0.44)</td><td>11.16</td></tr> <tr><td>Van den Heijikant et al. (2011)</td><td>0.19 (-0.32, 0.7)</td><td>7.88</td></tr> <tr><td>Elhorsson et al. (2012)</td><td>0.13 (-0.14, 0.4)</td><td>11.1</td></tr> <tr><td>Overall (<math>I^2 = 69.6\%</math>, <math>I = 0</math>)</td><td>0.24 (0.02, 0.47)</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> <p>Note: weights are from random effects analysis</p> <p style="text-align: center;">-2.27                      0                      2.27</p> <p><b>Wnioski:</b> terapia GH skutecznie wpływa na poprawę gęstości mineralnej kości we wszystkich mierzonych rejonach ciała.</p>	Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)	Hansen et al. (1996)	0.22 (-0.96, 0.53)	5.38	Johannsson et al. (1996)	0.02 (-0.39, 0.44)	9.06	Rodriguez-Arnao et al. (1998)	1.5 (0.73, 2.27)	5.15	Cuneo et al. (1998)	-0.24 (-0.55, 0.06)	10.63	Biller et al. (2000)	0.17 (-0.45, 0.79)	6.56	Koranyi et al. 1 (2001)	0.45 (-0.16, 1.07)	6.64	Koranyi et al. 2 (2001)	-0.04 (-0.65, 0.56)	6.73	Götherström et al. (2007)	0.21 (0.08, 0.51)	10.73	Fideleff et al. (2008)	1 (0.58, 1.43)	8.97	Conway et al. (2009)	0.17 (-0.09, 0.44)	11.16	Van den Heijikant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	7.88	Elhorsson et al. (2012)	0.13 (-0.14, 0.4)	11.1	Overall ( $I^2 = 69.6\%$ , $I = 0$ )	0.24 (0.02, 0.47)	100	
Study ID	SMD (95% CI)	Weight (%)																																												
Hansen et al. (1996)	0.22 (-0.96, 0.53)	5.38																																												
Johannsson et al. (1996)	0.02 (-0.39, 0.44)	9.06																																												
Rodriguez-Arnao et al. (1998)	1.5 (0.73, 2.27)	5.15																																												
Cuneo et al. (1998)	-0.24 (-0.55, 0.06)	10.63																																												
Biller et al. (2000)	0.17 (-0.45, 0.79)	6.56																																												
Koranyi et al. 1 (2001)	0.45 (-0.16, 1.07)	6.64																																												
Koranyi et al. 2 (2001)	-0.04 (-0.65, 0.56)	6.73																																												
Götherström et al. (2007)	0.21 (0.08, 0.51)	10.73																																												
Fideleff et al. (2008)	1 (0.58, 1.43)	8.97																																												
Conway et al. (2009)	0.17 (-0.09, 0.44)	11.16																																												
Van den Heijikant et al. (2011)	0.19 (-0.32, 0.7)	7.88																																												
Elhorsson et al. (2012)	0.13 (-0.14, 0.4)	11.1																																												
Overall ( $I^2 = 69.6\%$ , $I = 0$ )	0.24 (0.02, 0.47)	100																																												



## 4.1.2 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych

Skuteczność terapii somatropiną w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie została oceniona na podstawie 19 przeglądów literatury, w tym 13 przeglądów systematycznych. W kolejnych podrozdziałach przedstawione zostaną wyniki dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, które pogrupowano ze względu na obszary tematyczne.

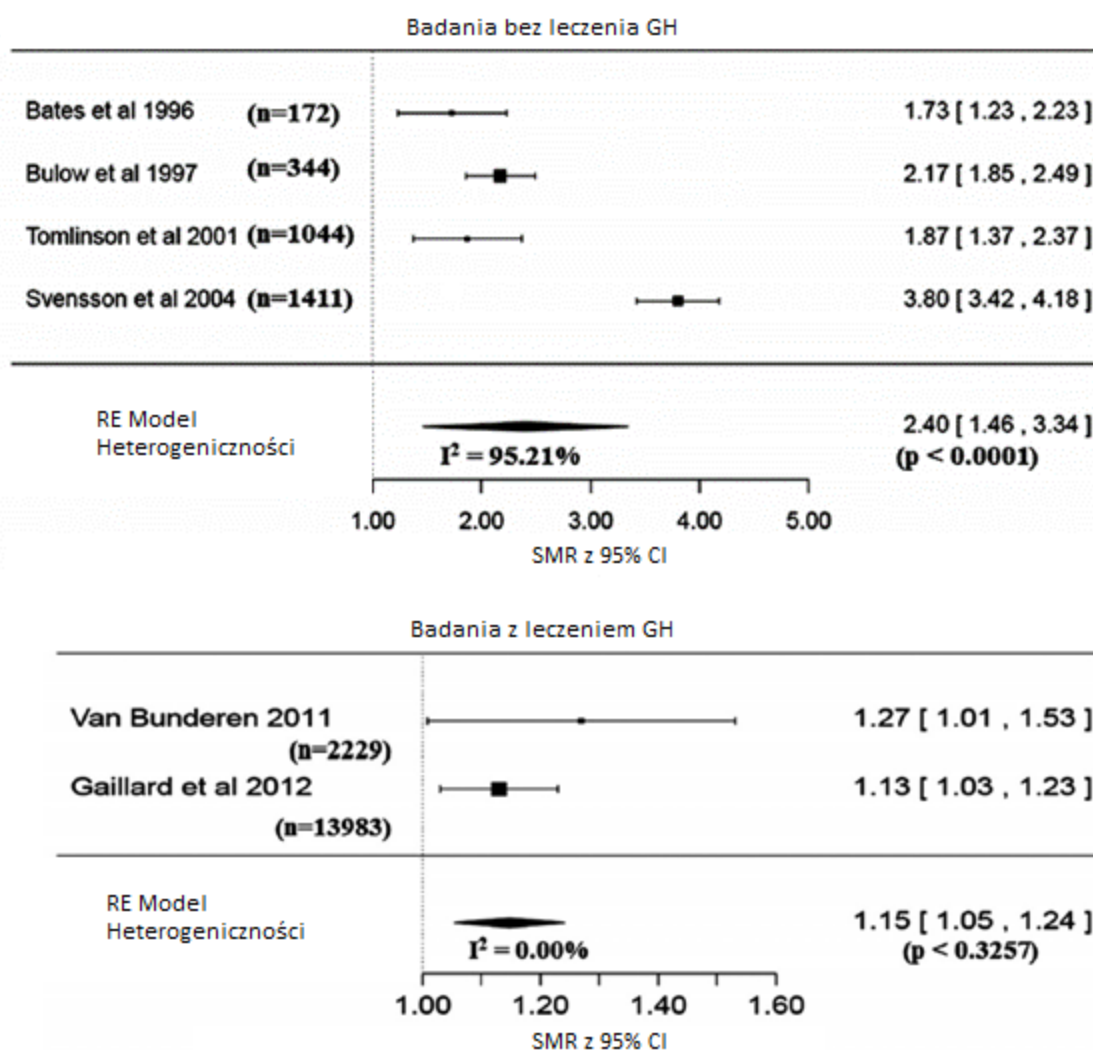
### 4.1.2.1 Śmiertelność

Wpływ terapii somatropiną na umieralność pacjentów z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu został oceniony na podstawie 3 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Pappachan 2015 oraz Stochhlom 2015.

Do przeglądu Appelman-Dijkstra 2013 włączono trzy publikacje (n = 16 501 osób), w których oceniano wpływ długotrwałego (średnio około 5 lat) leczenia somatropiną na umieralność pacjentów. Jedna z nich w oparciu o dane z KIMS (n=13 983) wskazuje na umiarkowany wzrost umieralności wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu względem populacji ogólnej. Różnica widoczna jest szczególnie wśród kobiet, osób zdiagnozowanych w młodym wieku, pacjentów z agresywnymi guzami wewnątrzczaszkowymi oraz pacjentami, którzy podczas terapii mają obniżony poziom IGF-1. Pozostałe badania nie wykazały różnic w śmiertelności ogólnej pacjentów względem populacji ogólnej. Różnice między badaniami mogą wynikać z różnic w chorobie przysadki, hormonalnej terapii zastępczej oraz radioterapii włączanej u pacjentów. Zaobserwowano zwiększoną częstość zgonów z powodu infekcji (SMR = 4,97; 95% CI: 3,98; 6,14), progresji nowotworu (SMR = 6,96, 95% CI: 4,45; 10,3), powikłań hormonalnych (SMR = 2,79; 95% CI: 1,30; 5,23) oraz zgonów związanych z układem sercowo-naczyniowym wśród kobiet (SMR = 2,36) w porównaniu z populacją ogólną.

W publikacji Pappachan 2015 oceniano umieralność na podstawie analizy 19 153 osób z niedoczynnością przysadki, którzy byli leczeni GH (2 badania) lub też nie byli leczeni GH (4 badania). Metaanalizy włączonych badań wykazały znamienne różnice między powyższymi populacjami pacjentów odpowiednio SMR = 1,15 (95% CI: 1,05; 1,24) w przypadku pacjentów leczonych GH oraz SMR = 2,40 (95% CI: 1,46; 3,34) wśród pacjentów nie poddawanych terapii GH w porównaniu do populacji ogólnej.

Ryc. 2. Metaanaliza badań włączonych do przeglądu Pappachan 2015 dotyczących umieralności pacjentów z niedoczynnością przysadki nieleczonych oraz leczonych za pomocą GH. (Pappachan 2015)



Do przeglądu systematycznego Stockholm 2015 włączono 11 publikacji (ponad 23 500 badanych osób) oceniających wpływ terapii GH na umieralność ogólną oraz spowodowaną chorobami naczyniowymi. Na podstawie włączonych publikacji autorzy przeglądu wnioskują, że długotrwałe leczenie za pomocą GH nie jest związane ze znamienym wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób naczyniowych oraz wzrostem ogólnego ryzyka zgonu w porównaniu do populacji ogólnej. Wcześniejsze badania sugerują, że pacjenci z niedoczynnością przysadki nieleczeni GH mają zwiększone ryzyko zgonu z powyższych powodów. Ponadto w ramach powyższego przeglądu przeprowadzono analizę 8 publikacji oceniających wpływ długoletniej terapii GH na ogólną umieralność. W porównaniu do populacji ogólnej jedynie jedna publikacja raportowała większe ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych GH (SMR = 1,42; 95% CI: 1,18; 1,70), natomiast w pozostałych 6 badaniach nie zaobserwowano znamiennej różnicy. Jedna publikacja włączona do analizy raportowała porównanie pacjentów leczonych GH i nieleczonych GH, które wykazało znamienne niższe ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych GH (SMR = 0,34; 95% CI: 0,15; 0,74).

Na podstawie powyższych przeglądów można zaobserwować pozytywny wpływ terapii GH na ograniczenie zwiększonego ryzyka zgonu wśród pacjentów z GHD do poziomu zbliżonego lub nawet nieróżniącego się istotnie od populacji ogólnej. W publikacjach Appelman-Dijkstra 2013 oraz Pappachan 2015 wykazano niewielki wzrost ryzyka zgonu u pacjentów leczonych GH, natomiast w publikacji Stochholm 2015 nie wykazano znamiennej różnicy między pacjentami z GHD leczonymi GH, a populacją ogólną. Porównania populacji pacjentów z GHD leczonych GH z populacją pacjentów nieleczonych GH wykazują znamienne niższe ryzyko zgonu wśród pacjentów przyjmujących GH.

#### **4.1.2.2 Jakość życia**

Wpływ terapii somatropiną na jakość życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu został oceniony na podstawie 5 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Arwert 2005 oraz Bryant 2002.

Do przeglądu Appelman-Dijkstra 2013 włączono cztery publikacje (n = 2197 osób), w których oceniano wpływ długotrwałego (średnio niecałe 10 lat) leczenia somatropiną na jakość życia pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusze QoL-AGHDA, NHP oraz PGWB. Powyższy przegląd wskazuje na umiarkowany wzrost jakości życia wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu w szczególności obserwowany w ciągu pierwszego roku stosowania terapii. Jednak żadne z powyższych badań nie było badaniem porównawczym w związku z tym nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat wpływu długoterminowej terapii GH na jakość życia wśród pacjentów z GHD.

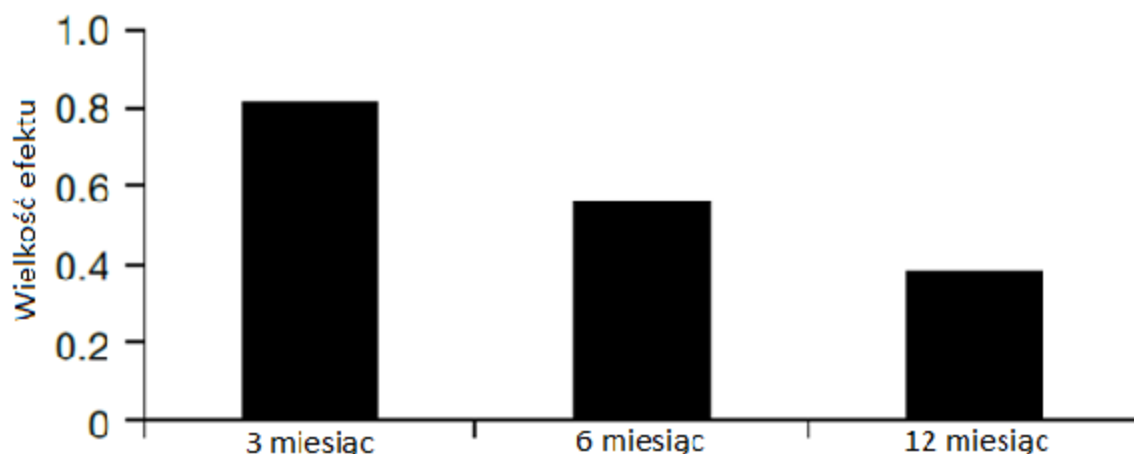
Autorzy przeglądu Hazem 2012 odnaleźli 16 badań pierwotnych, w których oceniano jakość życia dorosłych pacjentów z GHD. Do oceny jakości życia zastosowano wiele różnych kwestionariuszy w tym QoL-AGHDA, NHP oraz PGWB. W 11 z 16 odnalezionych badaniach odnotowano znamienne statystycznie wzrost w przynajmniej jednej domenie zastosowanego kwestionariusza jakości życia. Autorzy uznali, że przeprowadzenie metaanalizy odnalezionych wyników było niemożliwe ze względu na heterogeniczność raportowanych wyników oraz brak wystarczająco dokładnych danych.

We wszystkich pięciu badaniach (n = 400 osób) oceniających jakość życia wśród pacjentów powyżej 60 roku życia z GHD włączonych do przeglądu Kokshoorn 2011 w celu oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz QoL-AGHDA. We wszystkich włączonych badaniach zaobserwowano znamienne wzrost w wynikach kwestionariusza QoL-AGHDA.

Do przeglądu Arwert 2005 autorzy zakwalifikowali 15 publikacji oceniających jakość życia dorosłych pacjentów z GHD, które dotyczyły obserwacji w sumie 830 osób w czasie od 3 do 20 miesięcy. We włączonych do przeglądu Arwert 2005 badaniach pierwotnych stosowano wiele różnych kwestionariuszy oceny jakości życia w tym, najczęściej, NHP, PGWB oraz QoL-AGHDA. Przeprowadzona przez autorów przeglądu Arwert 2005 metaanaliza wykazała znamienne poprawę jakości życia pacjentów z GHD po 3, 6 oraz 12 miesiącach trwania terapii. Wykazano, że uzyskana względem placebo poprawa jest największa po 3 miesiącach i stopniowo maleje z czasem (Ryc. 3). W przeglądzie Arwert 2005 dokonano również porównania poprawy jakości życia pacjentów z GHD zdiagnozowanych w dzieciństwie oraz w dorosłości. Przed rozpoczęciem terapii GH to pacjenci zdiagnozowani w dorosłości mają bardziej obniżoną jakość życia. Ponadto w części badań obserwuje się gorszą odpowiedź pacjentów zdiagnozowanych w dorosłości niż pacjentów zdiagnozowanych w dzieciństwie. Jednak autorzy przeglądu Arwert 2005 zaobserwowali w części badań brak istotnych różnic w początkowej jakości życia pacjentów AO-GHD oraz CO-GHD oraz brak znamiennej odpowiedzi na leczenie

wśród pacjentów CO-GHD w przeciwieństwie do pacjentów AO-GHD. W związku z powyższym, na podstawie włączonych badań nie było możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków, która podgrupa osiąga większą poprawę jakości życia. W przeglądzie Arwert 2005 przeanalizowano również dane z dwóch rejestrów pacjentów z GHD: KIMS oraz HypoCCS. Zaobserwowano znamienne poprawę w jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariuszy QoL-AGHDA oraz QLS-H, która utrzymywała się po 3-4 latach trwania terapii.

**Ryc. 3. Metaanaliza wielkości efektu poprawy jakości życia zaobserwowanego we włączonych badaniach pierwotnych do przeglądu Arwert 2005. (Arwert 2005)**



Do przeglądu systematycznego Bryant 2002 włączono 17 badań RCT, w których zastosowano 23 różne kwestionariusze oceny jakości życia. Sumaryczna liczba uczestników wyniosła 892 osoby, a czas obserwacji w większości badań wyniósł 6 miesięcy (z wyjątkiem 3 badań, których czas obserwacji wynosił 3, 9 oraz 18 miesięcy). Spośród 17 badań jedynie w 9 przedstawiono dane liczbowe dotyczące wyników oceny jakości życia. W 4 z 9 badań zastosowano kwestionariusz NHP, którego wyniki poddano metaanalizie, która wykazała znamienne różnicę na korzyść GH jedynie w domenie dotyczącej izolacji społecznej. Ponadto w jednym badaniu wykazano, że średni wynik wszystkich domen kwestionariusza NHP był statystycznie lepszy w grupie leczonej GH, natomiast w grupie placebo zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej. W pozostałych badaniach, które raportowały dane dotyczące wyników oceny jakości życia zaobserwowano poprawę w grupach przyjmujących GH w porównaniu do placebo, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej.

Na podstawie powyższych badań wtórnych można zaobserwować pozytywny wpływ terapii GH wśród pacjentów z GHD na jakość życia zarówno podczas krótkotrwałej jak i długotrwałej terapii. We wszystkich pięciu włączonych do niniejszej analizy badaniach wtórnych raportowano znamienne poprawę jakości życia wśród pacjentów leczonych GH w przynajmniej części domen w zastosowanych kwestionariuszach oceny. Nie zaobserwowano znamienych różnic między populacją AO-GHD oraz CO-GHD.

#### **4.1.2.3 Bezpieczeństwo terapii**

Terapia hormonem wzrostu jest uznawana za bezpieczną, dlatego różne aspekty bezpieczeństwa terapii oceniane były jedynie w 10 badaniach wtórnych z 19 włączonych do niniejszej analizy. Badano wpływ terapii GH na ryzyko wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych,

cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych działań niepożądanych. Poniżej przedstawione zostaną wnioski z każdego z 10 zakwalifikowanych badań wtórnych.

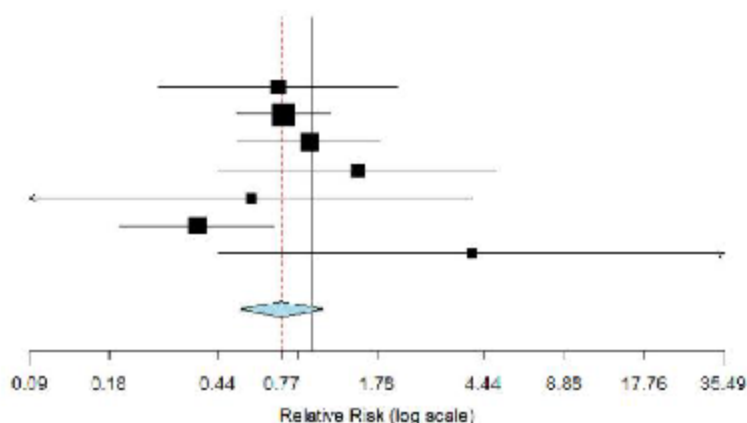
Do przeglądu systematycznego Appelman-Dijkstra 2013 włączono 12 badań pierwotnych, w których oceniano wpływ terapii GH na rozwój nowotworu, zdarzenia sercowo-naczyniowe, rozwój cukrzycy oraz ciężkie działania niepożądane. W sumie zaobserwowano 18 przypadków rozwoju nowotworu, 11 przypadków wzrostu lub wznowy guza przysadki lub centralnego systemu nerwowego, 10 nowych przypadków rozwoju cukrzycy typu drugiego, 6 przypadków hiperlipidemii, 5 przypadków udaru (w tym 4 śmiertelne), 4 przypadki nadciśnienia, 3 przypadki zawału mięśnia sercowego (w tym 2 śmiertelne), 3 przypadki dusznicy oraz jeden zgon z powodu zatoru płucnego. Jednak kilka z tych badań opisywało tę samą kohortę pacjentów, dlatego całkowita liczba zdarzeń niepożądanych nie mogła zostać wyekstrahowana. Dodatkowo większość z badań raportujących działania niepożądane była badaniami niekontrolowanymi, dlatego na podstawie przeglądu Appelman-Dijkstra 2013 nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa terapii GH.

Do przeglądu Giagulli 2017 włączono 24 badania pierwotne oceniające wpływ terapii GH trwającej od 3 miesięcy do 10 lat na skład ciała oraz na metabolizm tłuszczów, a co za tym idzie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Autorzy przeglądu Giagulli 2017 zaobserwowali pozytywny wpływ terapii GH na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych tj. obniżenie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń.

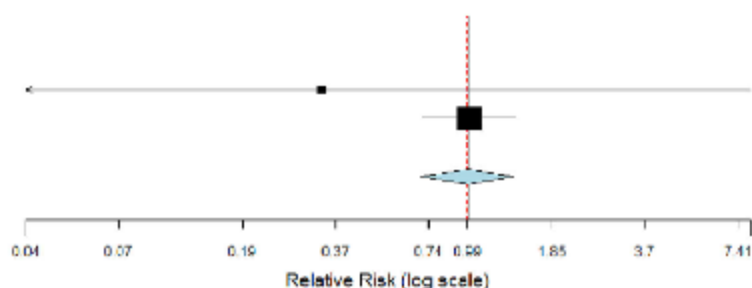
Do przeglądu systematycznego Hazem 2012 włączono 54 badania RCT, w większości krótkoterminowe, w których informacje na temat bezpieczeństwa terapii GH były mało precyzyjne. W grupach przyjmujących GH zaobserwowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia obręzków (RR = 6,07; 95% CI: 4,34; 8,84), sztywności stawów (R = 4,17; 95% CI: 1,40; 12,38). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w występowaniu dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, zawału mięśnia sercowego, udaru, hiperglikemii wymagającej leczenia i wystąpienia lub nawrotu nowotworu.

W przeglądzie systematycznym Jasim 2016 uwzględniono 15 badań pierwotnych oceniających ryzyko: nawrotu guza przysadki, wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych lub wystąpienia udaru u pacjentów z niedoczynnością przysadki. Przeprowadzone metaanalizy badań wykazały brak istotnych różnic w ryzyku nawrotu guza (RR = 0,774; 95% CI: 0,530; 1,130; Ryc. 4) oraz wystąpienia wtórnych nowotworów (RR = 0,987; 95% CI: 0,702; 1,390; Ryc. 5) między grupą leczoną, a nieleczoną GH. Z kolei, pacjenci nieleczeni za pomocą GH mają istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia udaru (RR = 2,070; 95% CI: 1,515; 2,828; Ryc. 6) w porównaniu z grupą pacjentów leczonych za pomocą GH.

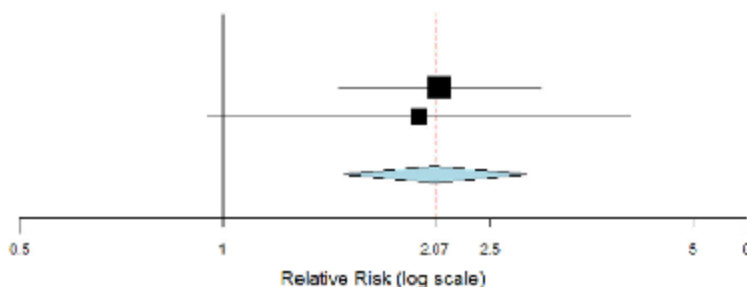
Ryc. 4. Metaanaliza ryzyka nawrotu guza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016)



Ryc. 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nowotworów wtórnych przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016)



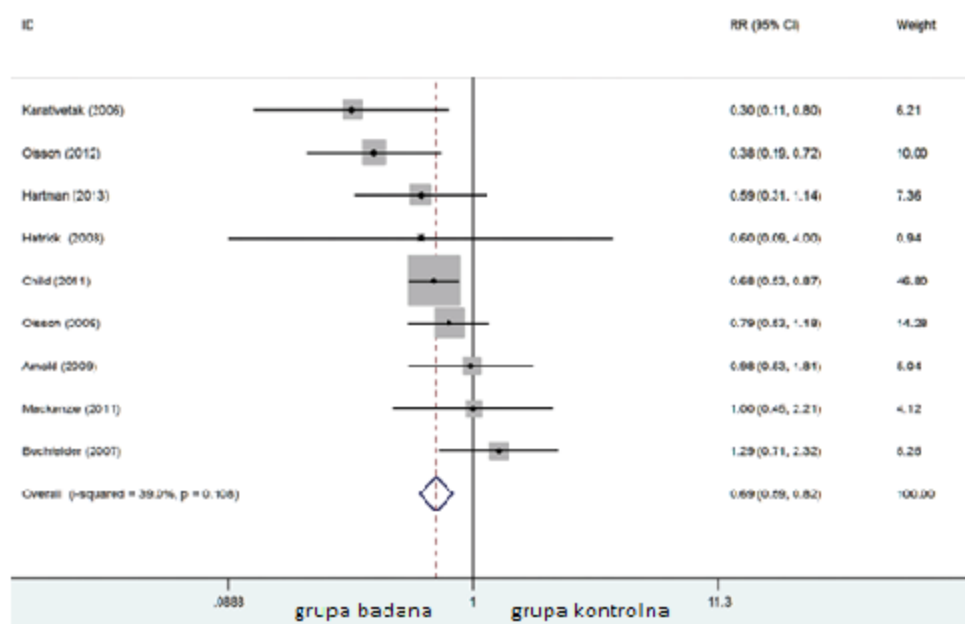
Ryc. 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia udaru przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016)



W sześciu z jedenastu badań włączonych do przeglądu Kokshoom 2011 raportowano działania niepożądane terapii GH. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wśród młodszych pacjentów (poniżej 65 roku życia) były zdarzenia związane z zatrzymaniem wody (ból głowy, obrzęki oraz bóle stawów), natomiast w przypadku pacjentów starszych (powyżej 65 roku życia) częściej raportowano zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem glukozy, zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz nowotwory. W dwóch włączonych do analizy badaniach RCT nie zaobserwowano różnic w występowaniu działań niepożądanych między grupą placebo, a grupą przyjmującą GH. W badaniach obserwacyjnych nawet 25% pacjentów raportowało wystąpienie działań niepożądanych, jednak były one łagodne i ustępowały samoistnie lub po niewielkiej redukcji dawki GH.

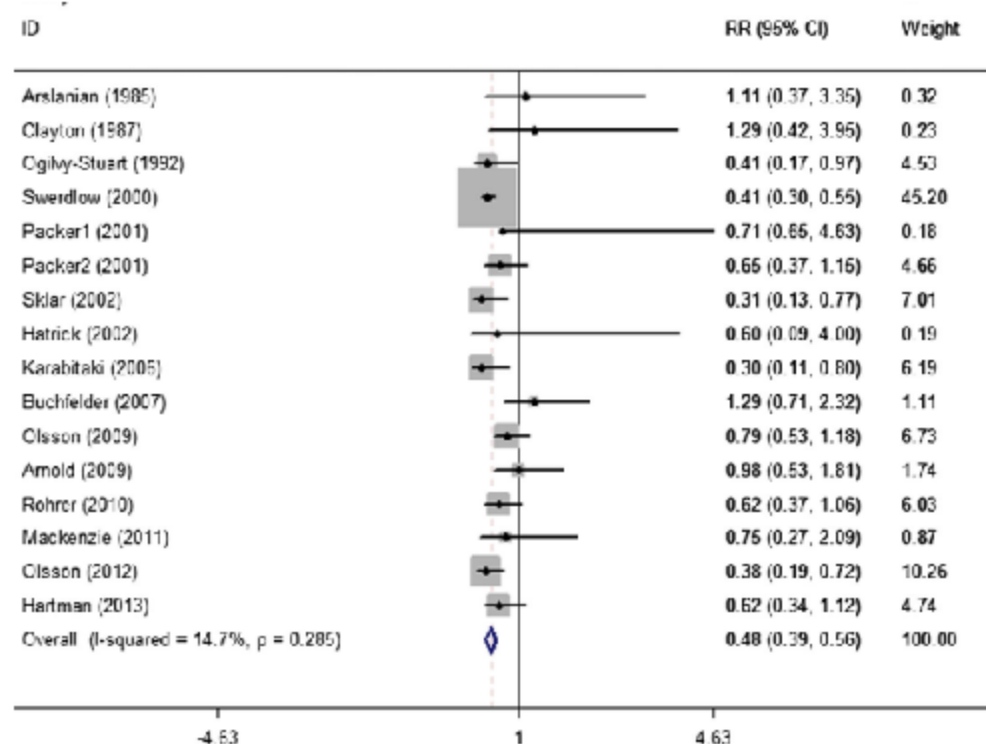
Przegląd Li 2016 dotyczył oceny ryzyka wystąpienia nowotworów (w obrębie przysadki) wśród dorosłych pacjentów z GHD. Do przeglądu włączono 9 badań pierwotnych, w których udział wzięło 11191 pacjentów. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy zaobserwowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia nowotworu wśród pacjentów przyjmujących GH względem pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia hormonem wzrostu (RR = 0,69; 95% CI: 0,59; 0,82; Ryc. 7).

**Ryc. 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nowotworu wśród pacjentów przyjmujących terapię GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych GH przedstawiona w przeglądzie Li 2016. (Li 2016)**

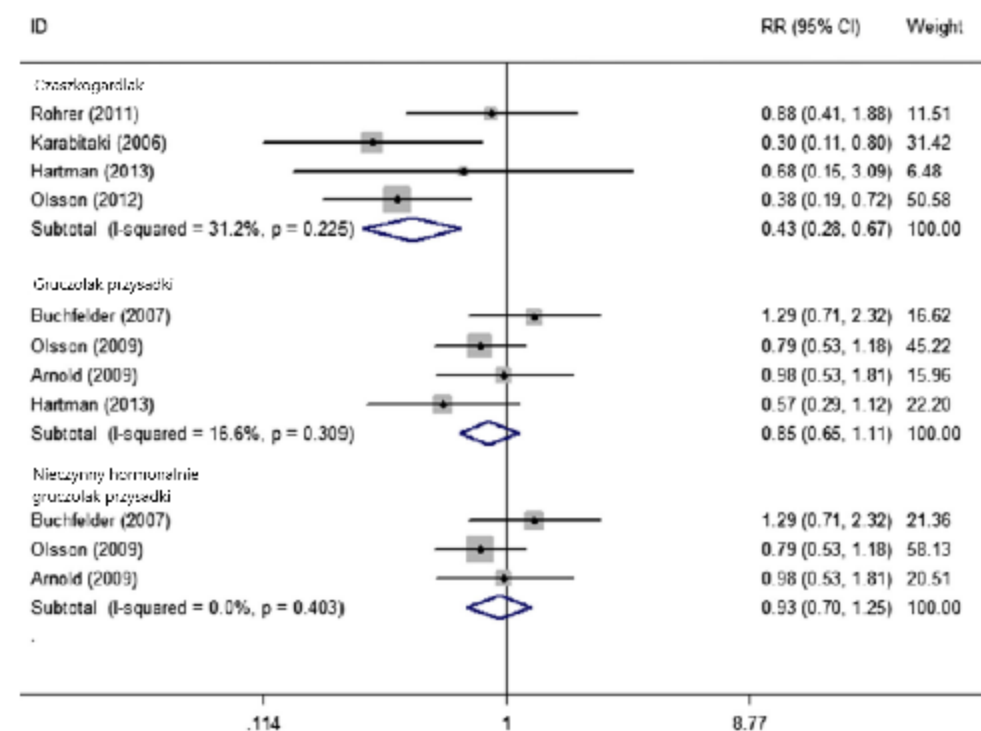


Autorzy przeglądu Shen 2015 skupili się na ocenie wpływu terapii GH na ryzyko nawrotu lub progresji guzów wewnątrzczaszkowych. Do przeglądu włączono 15 badań pierwotnych. Wynik metaanalizy włączonych badań wskazuje na niższe ryzyko wystąpienia guzów wewnątrzczaszkowych związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych (RR = 0,48; 95% CI: 0,39; 0,56; Ryc. 8). Ponadto przeprowadzono metaanalizy ryzyka wystąpienia: gruczolaków przysadki, czaskogardlaka, rdzeniaka zarodkowego, gwiaździaków, wyściółczaków oraz gęjaków. Jedynie w przypadku gwiaździaków oraz gruczolaków przysadki nie osiągnięto znamiennej redukcji ryzyka wystąpienia nowotworu w grupie przyjmującej GH. Dokładne wyniki przedstawiono na Ryc. 9 oraz Ryc. 10.

**Ryc. 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia guzów wewnątrzczaszkowych związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015)**

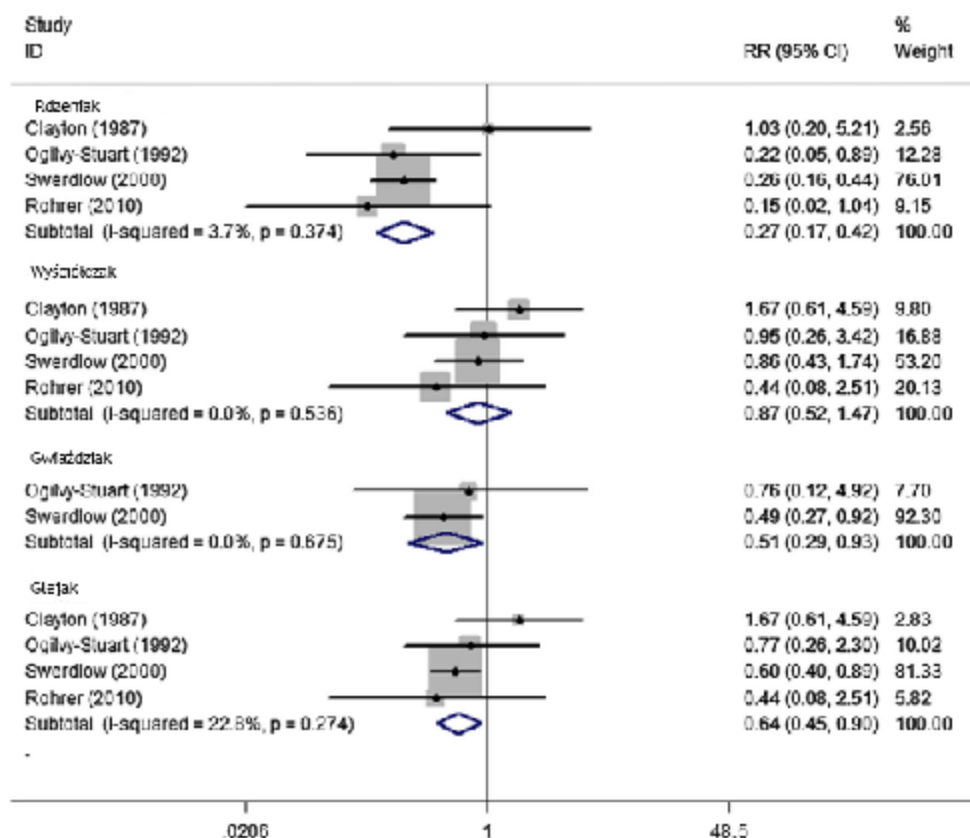


**Ryc. 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia czaszkiogardlaka oraz gruczolaków przysadki związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015)**





**Ryc. 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rdzeniaka, wyściółczaka, gwiaździaka oraz glejaka związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015)**



W przeglądzie systematycznym Stochholm 2015 uwzględniono 9 badań pierwotnych, w których oceniano ryzyko wystąpienia nowotworów pierwotnych, wtórnych lub nawrotu podczas długotrwałego przyjmowania GH względem populacji ogólnej lub populacji pacjentów nie przyjmujących GH. Autorzy przeglądu Stochholm 2015 nie zaobserwowali istotnie zwiększonego ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń wśród pacjentów przyjmujących GH (maksymalna mediana czasu obserwacji w badaniach pierwotnych wyniosła 14 lat).

Do przeglądu van Bunderen 2014 zostało włączonych 7 badań dotyczących ryzyka wystąpienia udaru oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dwa z siedmiu badań porównywało pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu z pacjentami nieleczonymi. Badania te nie wykazały znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W pozostałych 5 badaniach porównywano pacjentów leczonych GH z populacją ogólną. Jedno z badań na grupie 750 pacjentów z GHD leczonych przez 6 lat wykazało obniżone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród mężczyzn. W drugim badaniu trwającym 5 lat, w którym brało udział 289 pacjentów wykazano obniżone ryzyko zawału mięśnia sercowego. W trzech pozostałych badaniach nie wykazano znamiennych różnic między populacją z GHD leczoną GH, a populacją ogólną pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oddzielnie zbadano ryzyko zgonu z powodu zdarzeń mózgowo-naczyniowych, które w dwóch badaniach było istotnie wyższe w grupie GHD. Ponadto, w przeglądzie van Bunderen 2014 włączono 14 badań dotyczących występowania wznowy nowotworów lub innych nowotworów pierwotnych. Nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń

wśród dorosłych pacjentów z GHD leczonych GH w porównaniu do populacji ogólnej. Jedynie w subpopulacji pacjentów, którzy w dzieciństwie doświadczyli radioterapii z powodu niedoczynności przysadki obserwuje się zwiększone ryzyko występowania wtórnych nowotworów. Autorzy przeglądu van Bunderen 2014 analizowali dane z dwóch rejestrów pacjentów (KIMS oraz HypoCSS) dotyczące ryzyka rozwoju cukrzycy wśród pacjentów z GHD. Dane z rejestru HypoCSS nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy, jednak dane z rejestru KIMS wykazały niewielkie, ale istotnie zwiększone ryzyko. Z kolei, w badaniach obserwacyjnych wykazano malejące w czasie ryzyko wystąpienia cukrzycy ze względu na pozytywny efekt GH na całkowitą masę tkanki tłuszczowej

Bezpieczeństwo i występowanie działań niepożądanych zostało również przedstawione w przeglądzie Bryant 2002. We włączonych do przeglądu Bryant 2002 badaniach znamienne większe ryzyko w grupie przyjmującej GH w porównaniu do placebo wykazano jedynie w przypadku występowania obrzęku oraz bólu stawów.

Podsumowując, we włączonych do niniejszej analizy badaniach wtórnych nie wykazano znamienne wyższego ryzyka wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych ciężkich działań niepożądanych wśród pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu względem populacji ogólnej. Porównania pacjentów z GHD przyjmujących GH oraz pacjentów nieleczonych hormonem wzrostu wykazały istotnie mniejsze ryzyko progresji lub wznowy choroby nowotworowej w obrębie czaszki wśród pacjentów leczonych GH. Natomiast pacjenci nieleczeni za pomocą GH mają istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia udaru (RR = 2,070; 95% CI: 1,515; 2,828). Ocena innych zdarzeń niepożądanych wykazała, że wśród pacjentów przyjmujących GH częściej obserwowano obrzęki i sztywność stawów oraz zespół cieśni nadgarstka.

#### **4.1.2.4 Wpływ na gospodarkę lipidową**

Wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową tj. na poziom cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów oceniano w 5 badaniach wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Kokshoorn 2011, Maison 2004 i Newman 2015.

Do przeglądu Appelman-Dijkstra 2013 zakwalifikowano 10 badań pierwotnych oceniających wpływ terapii GH na gospodarkę lipidową. W 3 badaniach nie odnotowano znamiennego wpływu na gospodarkę lipidową. Z kolei, pozostałych 7 badań przedstawiało generalnie spójne wyniki tj. istotny spadek całkowitego poziomu cholesterolu i frakcji LDL, brak zmian poziomu trójglicerydów oraz wzrost poziomu frakcji HDL. Ograniczeniem powyższego przeglądu jest fakt, iż w 6 badaniach nie podano liczby osób, które przyjmowały inne leki obniżające poziom lipidów. W związku z tym w przeglądzie Appelman-Dijkstra 2013 odstąpiono od metaanalizy wyników dotyczących gospodarki lipidowej.

W przeglądzie Giagulli 2017 uwzględniono 24 badania oceniające wpływ terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z GHD na gospodarkę lipidową. Metaanaliza zakwalifikowanych badań wykazała znamienne spadek poziomu frakcji LDL cholesterolu, natomiast nie wykazano istotnych zmian w poziomie cholesterolu całkowitego oraz frakcji HDL.

Autorzy przeglądu systematycznego Kokshoorn 2011 zbadali wpływ terapii GH wśród pacjentów w wieku powyżej 60 lat z GHD na gospodarkę lipidową. W tym celu do przeglądu włączono 5 badań pierwotnych, w których odnotowano spadek poziomu cholesterolu całkowitego o 4-8% oraz frakcji LDL o 11-16%. W jednym badaniu odnotowano wzrost poziomu frakcji

HDL o 17%, natomiast w pozostałych nie zaobserwowano istotnych zmian. W 3 badaniach oceniano poziom trójglicerydów, jednak nie odnotowano istotnych zmian w tym parametrze.

Autorzy przeglądu systematycznego Maisson 2004 ocenili wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową na podstawie badań RCT kontrolowanych placebo. Poziom cholesterolu całkowitego został oceniony w 15 włączonych badaniach pierwotnych, a metaanaliza wyników wykazała znamienne spadki ( $-0,34$  mmol/litr (SD = 0,31)). Metaanaliza 13 badań pierwotnych pozwoliła na zaobserwowanie istotnej zmiany w poziomie frakcji LDL ( $-0,53$  mmol/litr (SD = 0,29)). Z kolei, zmiana w poziomie frakcji HDL nie osiągnęła istotności statystycznej ( $+0,06$  mmol/litr (SD = 0,09)). Podobnie, w metaanalizie 11 badań nie wykazano znamiennej różnicy w poziomie trójglicerydów ( $+0,07$  mmol/litr (SD = 0,36)).

W przeglądzie Newman 2015 autorzy oceniali wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową z podziałem na dwie grupy w zależności od stosowanej dawki tj. mała dawka (poniżej 0,7 mg/dzień, 7 badań, 195 pacjentów) oraz duża dawka (powyżej 0,7 mg/dzień, 16 badań, 396 pacjentów) w porównaniu do placebo. Metaanaliza wszystkich badań wykazała znamienne różnice w poziomie cholesterolu całkowitego (grupa GH:  $-0,38$  mmol/litr (SD = 1,14), grupa placebo:  $+0,01$  mmol/litr (SD = 0,88);  $p < 0,0001$ ) oraz w poziomie frakcji LDL (grupa GH:  $-0,42$  mmol/litr (SD = 1,80), grupa placebo:  $-0,10$  mmol/litr (SD = 1,62);  $p = 0,0009$ ). Z kolei, różnica w poziomie frakcji HDL oraz trójglicerydów nie osiągnęła istotności statystycznej (odpowiednio: grupa GH:  $+0,14$  mmol/litr (SD = 0,56), grupa placebo:  $+0,05$  mmol/litr (SD = 0,79);  $p = 0,09$  oraz grupa GH:  $0,02$  mmol/litr (SD = 0,80), grupa placebo:  $-0,02$  mmol/litr (SD = 2,12);  $p = 0,7$ ). Różnice w wynikach między grupą stosującą małą dawkę, a grupą stosującą dużą dawkę nie osiągnęły istotności statystycznej. Zaobserwowano trend w kierunku większej redukcji frakcji LDL oraz większego wzrostu frakcji HDL i trójglicerydów grupie stosującej dużą dawkę.

Podsumowując terapia GH ma pozytywny wpływ na gospodarkę lipidową tj. prowadzi do redukcji poziomu cholesterolu całkowitego oraz szkodliwej frakcji LDL, a ponadto prowadzi do wzrostu poziomu „dobrego cholesterolu” tj. frakcji HDL. Nie zaobserwowano znamiennego wpływu terapii GH na poziom trójglicerydów. Powyższe wyniki mają wpływ na obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

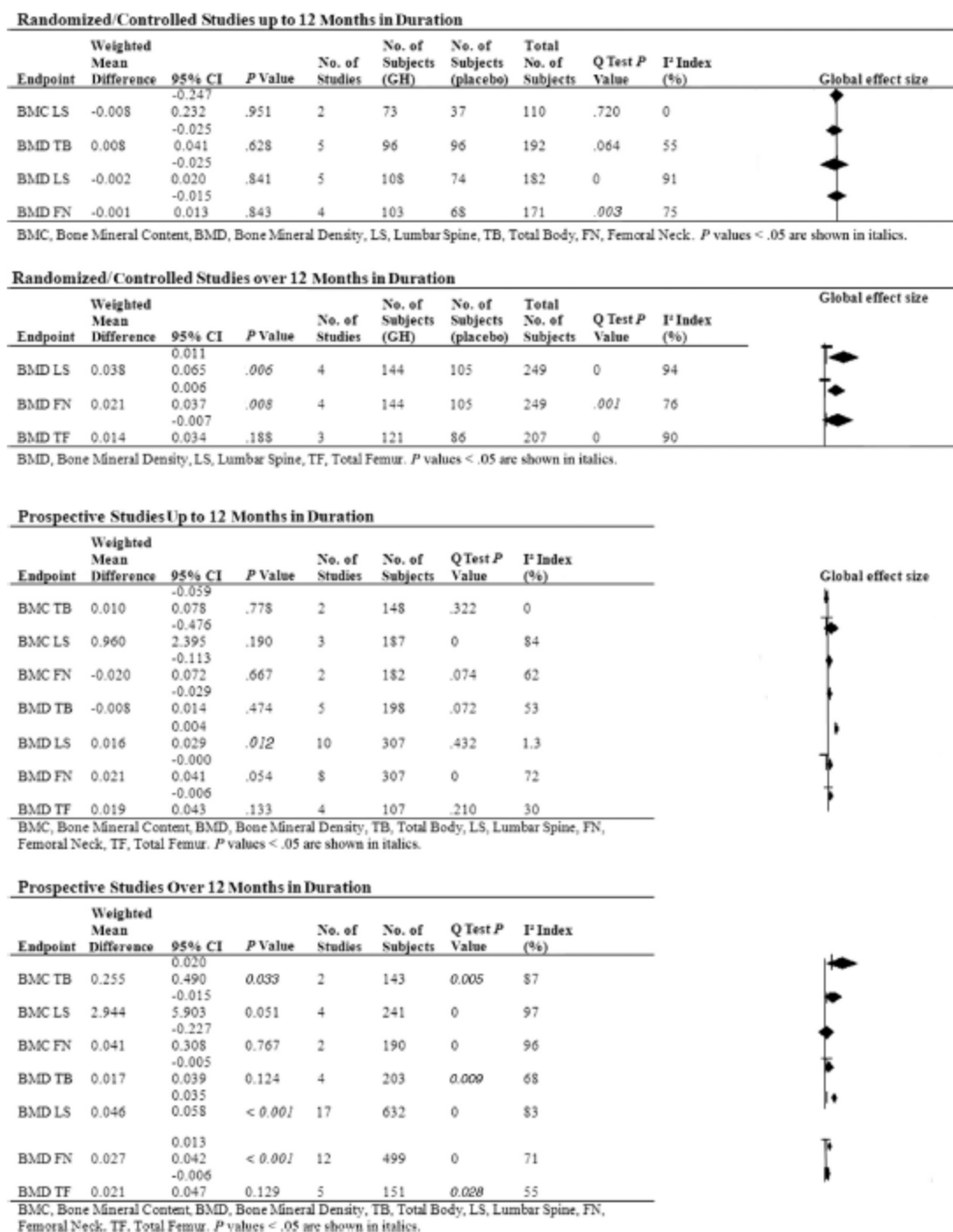
#### **4.1.2.5 Wpływ na stan układu mięśniowo-szkieletowego**

Wpływ terapii hormonem wzrostu na stan układu mięśniowo-szkieletowego został oceniony na podstawie 10 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Barake 2014, Hazem 2012, Koksboom 2011, Widdowson 2009, Ruback 2009, van Bunderen 2014, Widdowson 2008, Xue 2013 oraz Newman 2015.

W przeglądzie systematycznym Appelman-Dijkstra 2013 oceniono wpływ terapii GH na siłę mięśni oraz na parametry kostne odpowiednio na podstawie 5 ( $n = 278$ ) oraz 4 ( $n = 343$ ) badań pierwotnych. W pięciu badaniach oceniających siłę mięśni zaobserwowano wzrost siły zginacza i prostownika kolana oraz siły chwytu ręki. Z kolei, nie zaobserwowano poprawy siły mięśni łokcia, ramion oraz biodra. W porównaniu z populacją ogólną zaobserwowano ochronny wpływ terapii GH na wydolność mięśniową spowodowaną wiekiem. W czterech badaniach oceniono wpływ terapii GH na BMD i BMC. Zaobserwowano początkowy spadek, a następnie znaczny wzrost dochodzący do fazy plateau po około 5 latach terapii. Odstąpiono od metaanalizy powyższych wyników ponieważ dotyczyły one jednej grupy pacjentów.

Autorzy przeglądu systematycznego Barake 2014 skupili się na wpływie terapii hormonem wzrostu na parametry kostne. Do przeglądu włączono 31 badań pierwotnych, które zostały podzielone na dwie grupy ze względu na czas trwania terapii tj. badania trwające do 12 miesięcy oraz badania trwające powyżej 12 miesięcy. Ponadto metaanalizy przeprowadzono z podziałem na badania RCT porównujące GH z placebo oraz badania obserwacyjne. Dokonano pomiaru BMD oraz BMC w czterech różnych lokalizacjach: w szyjce kości udowej (ang. *femoral neck*, FN), w całym przekroju kości udowej (ang. *total femur*, TF), w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (ang. *lumbar spine*, LS) oraz w całym ciele (ang. *total body*, TB). Metaanaliza badań RCT trwających powyżej 12 miesięcy wykazała istotną poprawę BMD LS oraz BMD FN (odpowiednio: WMD = 0,038; 95% CI: 0,011; 0,065 oraz WMD = 0,021; 95% CI: 0,006; 0,037). Z kolei, zmiana BMD TF nie osiągnęła istotności statystycznej (WMD = 0,014; 95% CI: -0,007; 0,034). Metaanaliza badań RCT trwających do 12 miesięcy nie wykazała istotności statystycznej w żadnym z ocenianych punktów końcowych tj. BMD TB, BMD LS, BMD FN oraz BMC LS (odpowiednio: WMD = 0,008; 95% CI: -0,025; 0,041, WMD = -0,002; 95% CI: -0,025; 0,02, WMD = -0,001; 95% CI: -0,015; 0,013 oraz WMD = -0,008; 95% CI: -0,247; 0,232). W przypadku badań obserwacyjnych, które trwały powyżej 12 miesięcy istotność statystyczną osiągnięto w przypadku BMD LS, BMD FN oraz BMC TB (odpowiednio: WMD = 0,046; 95% CI: 0,035; 0,058, WMD = 0,027; 95% CI: 0,013; 0,042 oraz WMD = 0,255; 95% CI: 0,02; 0,490). Z kolei, brak różnic istotnych statystycznie wykazano w przypadku BMC LS, BMC FN, BMD TB oraz BMD TF (odpowiednio: WMD = 2,944; 95% CI: -0,015; 5,903, WMD = 0,041; 95% CI: -0,227; 0,308, WMD = 0,017; 95% CI: -0,005; 0,039 oraz WMD = 0,021; 95% CI: -0,006; 0,047). Metaanaliza badań obserwacyjnych trwających poniżej 12 miesięcy wykazała istotnie statystyczną poprawę jedynie w BMD LS (WMD = 0,016; 95% CI: 0,004; 0,029). W pozostałych punktach końcowych nie wykazano istotności statystycznej. Szczegóły przeprowadzonych metaanaliz przedstawiono na Ryc. 11.

Ryc. 11. Metaanalizy wyników badań RCT oraz badań obserwacyjnych, w których analizowano wpływ terapii hormonem wzrostu na BMD i BMC trwającej powyżej lub poniżej 12 miesięcy. (Barake 2014)



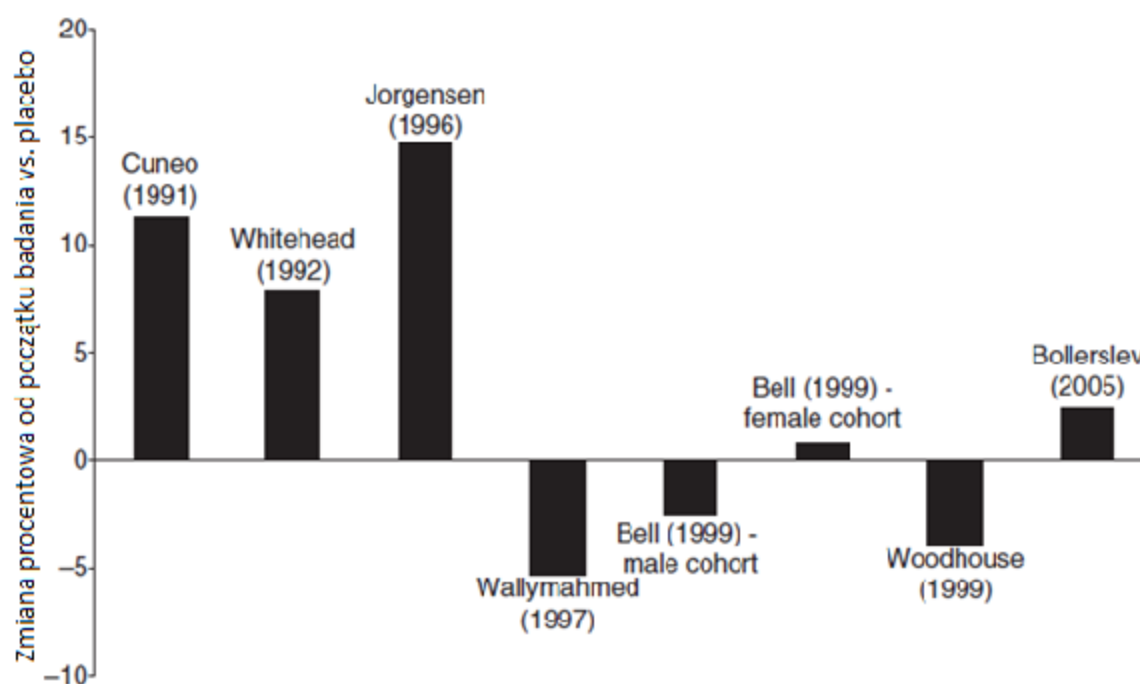
W przeglądzie systematycznym Hazem 2012 zaobserwowano brak istotnie statystycznych różnic w BMD.

W przeglądzie systematycznym Kokshoom 2011 oceniono wpływ terapii GH na siłę mięśni oraz parametry kostne. Ocena siły mięśni została przeprowadzona na podstawie jednego badania, w którym udział wzięło 24 pacjentów. W trakcie 5 oraz 10 letniej terapii wykazano wzrost siły zginacza kolana. Zaobserwowano również spowolnienie ostabienia mięśni wynikającego

z wieku. Parametry kostne zostały ocenione na podstawie 3 badań (n = 65 osób), w których nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w BMD oraz ryzyku złamań.

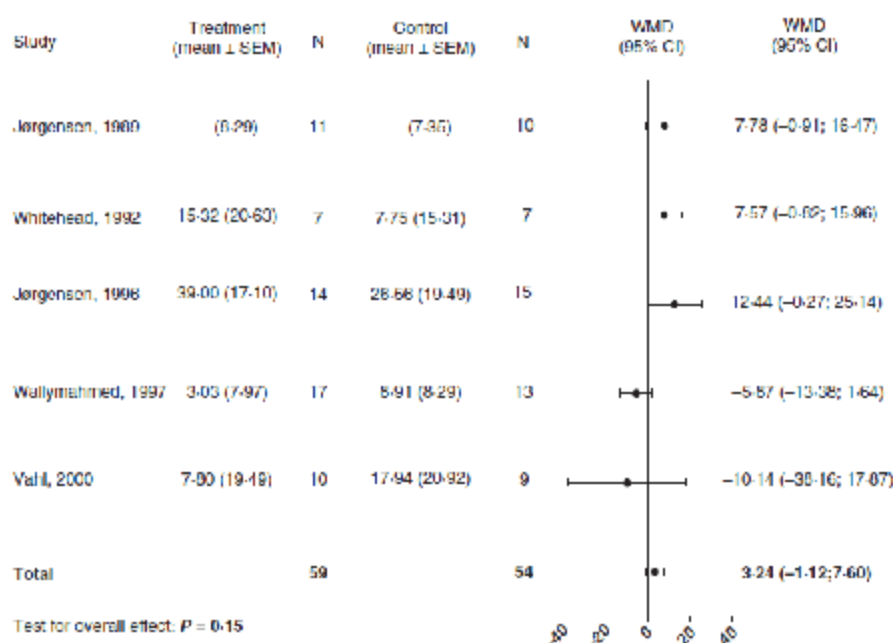
Autorzy przeglądu Widdowson 2009 skupili swoją uwagę na ocenie wpływu GH na siłę mięśni pacjentów z GHD. Do przeglądu włączono 9 badań RCT, które porównywały terapię GH z placebo na przestrzeni od 3 do 12 miesięcy (6 badań trwało 6 miesięcy). We włączonych badaniach zaobserwowano zmianę siły mięśni od -5% do 15% względem placebo (Ryc. 12), a metaanaliza wyników wykazała brak istotnych statystycznie zmian w sile mięśni - wielkość efektu wyniosła 0,01 (95% CI: -0,25; 0,27).

Ryc. 12. Wpływ terapii GH na siłę mięśni. (Widdowson 2009)

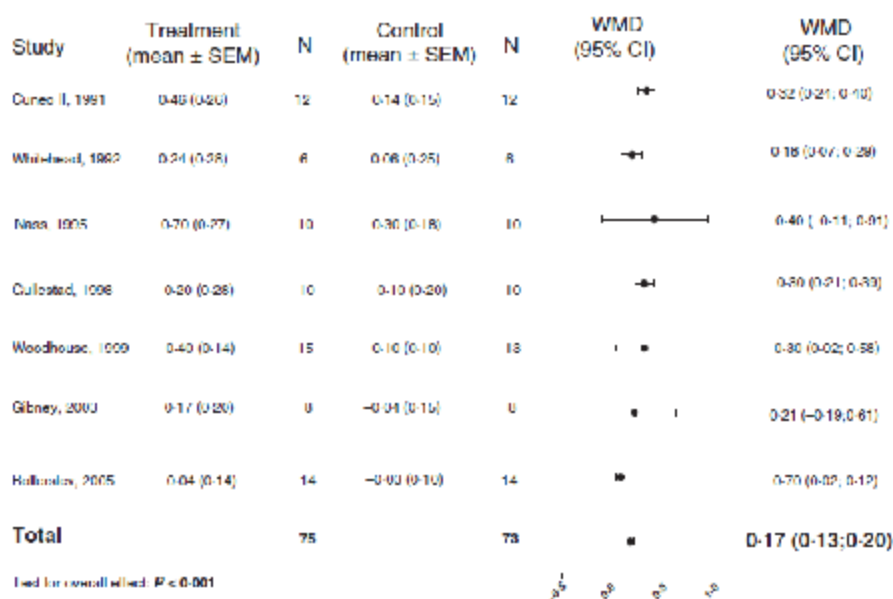


Do przeglądu systematycznego Rubeck 2009 włączono 15 badań RCT oceniających siłę mięśni oraz wydolność pacjentów na przestrzeni od 3 do 12 miesięcy wśród pacjentów z GHD leczonych GH w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Metaanaliza była możliwa w przypadku wyników 5 badań dotyczących siły mięśni. Wykazano w niej brak znamienych różnic między pacjentami leczonymi GH, a przyjmującymi placebo (WMD = 3,24; 95% CI: -1,12; 7,60; Ryc. 13). W przypadku objętości mięśni w metaanalizie 4 badań wykazano wzrost o 7,1% (SD = 1,6%, p<0,0001). Wydolność aerobowa została oceniona na podstawie metaanalizy 13 badań. Wykazano istotny wzrost wydolności aerobowej wśród pacjentów przyjmujących GH względem placebo (WMD = 8,94%; 95% CI: 7,42%; 10,46%; Ryc. 15). W przeglądzie Rubeck 2009 oceniano również pułap tlenowy na podstawie 7 badań. Metaanaliza ich wyników wykazała znamieny wzrost: WMD = 0,17 l/min (95% CI: 0,13; 0,2; Ryc. 14).

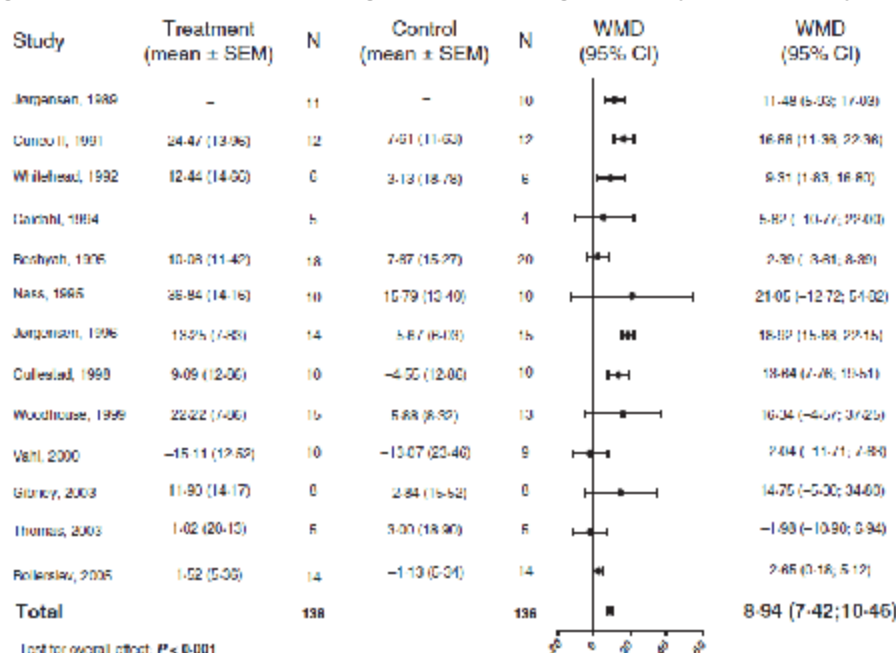
**Ryc. 13. Metaanaliza wyników dotyczących siły mięśni pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009)**



**Ryc. 14. Metaanaliza wyników dotyczących pułapu tlenowego pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009)**



**Ryc. 15. Metaanaliza wyników dotyczących wydolności aerobowej pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009)**



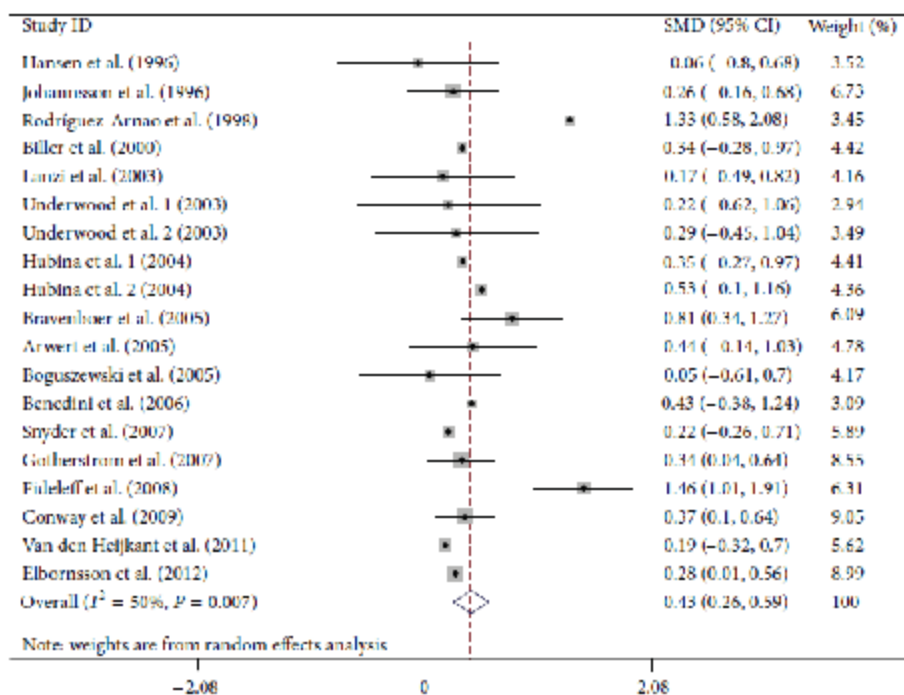
Do przeglądu van Bunderen 2014 włączono 4 badania pierwotne, w których oceniono, iż ryzyko wystąpienia złamań kości wśród pacjentów z GHD leczonych za pomocą GH jest obniżone do poziomu porównywalnego do populacji ogólnej, natomiast wśród pacjentów nie poddawanych leczeniu GH ryzyko wystąpienia złamań pozostaje na podwyższonym poziomie.

Autorzy przeglądu Widdowson 2008 dokonali przeglądu systematycznego, a następnie metaanalizy publikacji dotyczących wpływu GH na pułap tlenowy, maksymalną wydolność organizmu oraz maksymalne tętno pacjentów z GHD. W wyniku metaanalizy badań włączonych do przeglądu zaobserwowano znamiennej poprawę w pułapie tlenowym oraz maksymalnej wydolności (odpowiednio sumaryczny efekt = 0,34; 95% CI: 0,07; 0,62 oraz sumaryczny efekt = 0,32; 95% CI: 0,08; 0,56). Z kolei, zmiana maksymalnego tętna nie była istotna statystycznie (sumaryczny efekt = 0,36; 95% CI: -0,17; 0,89).

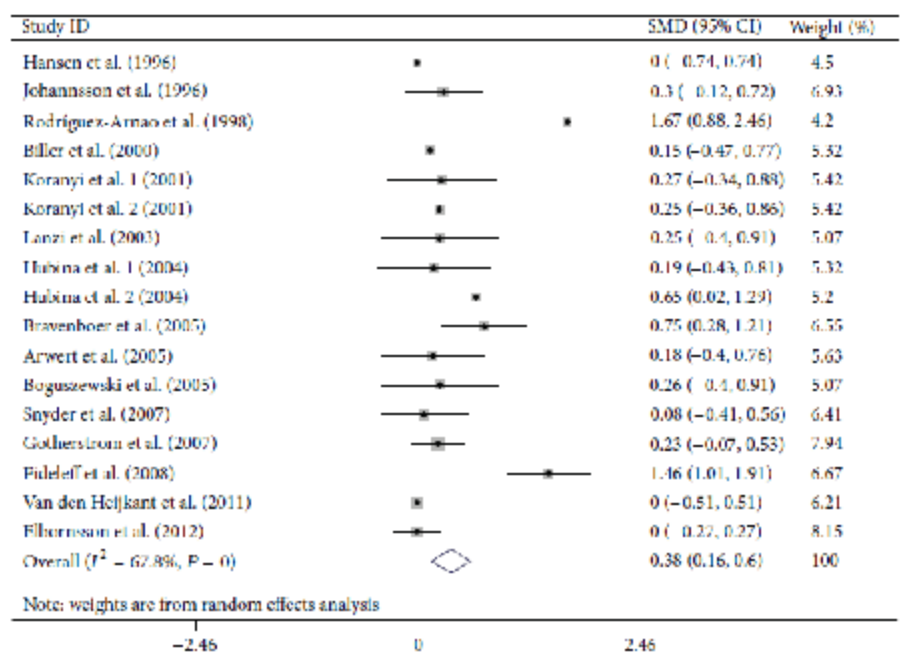
W przeglądzie Xue 2013 autorzy dokonali przeglądu systematycznego oraz metaanalizy badań dotyczących wpływu GH na BMD. Do przeglądu włączono 18 badań oceniających BMD kręgosłupa (BMD LS), 16 badań oceniających BMD szyjki kości udowej (BMD FN) oraz 11 badań oceniających BMD całego ciała (BMD TB). Czas trwania obserwacji we włączonych badaniach wyniósł od 0,5 do 15 lat. Wyniki metaanaliz wskazują na znamiennej poprawę BMD we wszystkich trzech mierzonych obszarach: BMD LS, BMD FN oraz BMD TB (odpowiednio: SMD = 0,43; 95% CI: 0,26; 0,59; Ryc. 16, SMD = 0,38; 95% CI: 0,16; 0,60; Ryc. 17 oraz SMD = 0,24; 95% CI: 0,02; 0,47; Ryc. 18).



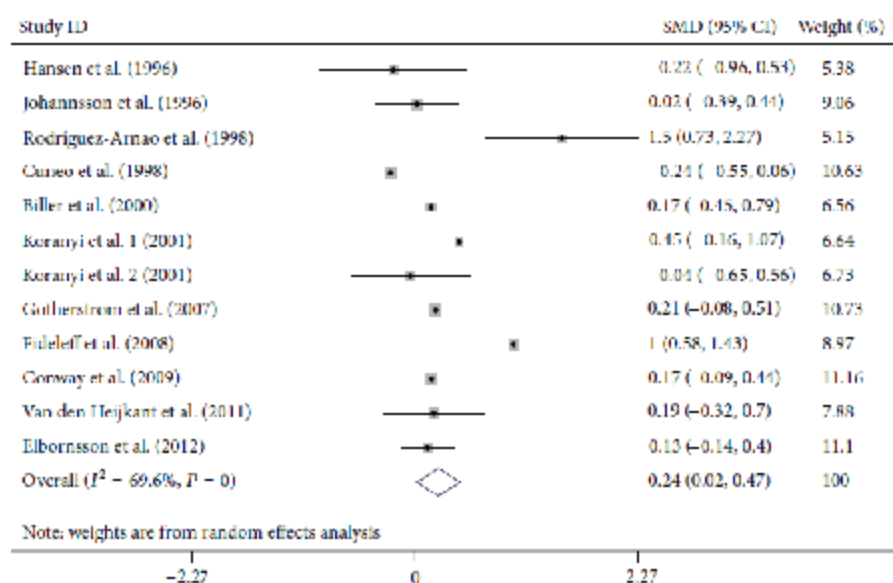
Ryc. 16. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013)



Ryc. 17. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013)



**Ryc. 18. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013)**



W przeglądzie systematycznym Newman 2015 oceniono wpływ GH na pułap tlenowy pacjentów z GHD. Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie poprawy w tym parametrze względem placebo (Grupa GH: +0,93 l/min (SD = 6,48), grupa placebo: +0,24 l/min (SD = 1,40)).

Podsumowując na podstawie włączonych do niniejszego przeglądu badań wtórnych można zaobserwować istotną poprawę w BMD po długotrwałej, co najmniej 12 miesięcznej, terapii za pomocą GH, która osiąga stan plateau po kilku, a nawet kilkunastu latach terapii GH. W badaniach trwających krócej niż rok obserwowane zmiany w BMD były ograniczone. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych GH obniża się w trakcie terapii do poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej, natomiast w przypadku pacjentów, którzy nie są poddawani leczeniu ryzyko złamań pozostaje podwyższone. Terapia GH korzystnie wpływa na wydolność mięśniową organizmu pacjentów z GHD poprzez istotny wzrost pułapu tlenowego oraz maksymalnej wydolności organizmu. Wpływ GH na stan układu mięśniowo-szkieletowego uwypukla się wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.

#### 4.1.2.6 Wpływ na parametry antropometryczne

Wpływ terapii GH na parametry antropometryczne takie jak masa ciała, beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, BMI czy obwód talii lub bioder został oceniony na podstawie 6 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulli 2017, Hazem 2012, Kokshoorn 2011, Maisson 2004 oraz Newman 2015.

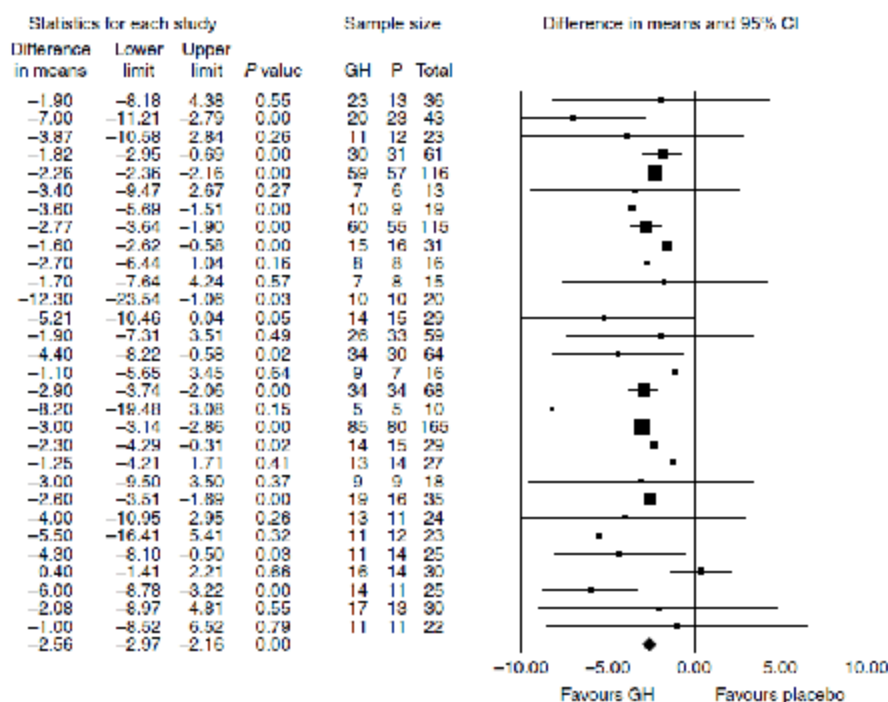
Do przeglądu systematycznego Appelman-Dijkstra 2013 włączono 13 badań oceniających parametry antropometryczne, w których łącznie wzięło udział 1185 pacjentów. W żadnym z badań oceniających obwód w talii lub stosunek obwodu w talii do obwodu bioder nie zaobserwowano znamienych różnic wśród pacjentów przyjmujących GH. Wyniki dotyczące wpływu GH na BMI nie są jednoznaczne: w 7 włączonych badaniach pierwotnych zaobserwowano znamieny wzrost BMI, natomiast w 6 pozostałych badaniach nie zaobserwowano znamiennej zmiany BMI. Podobnie wyniki dotyczące masy ciała nie są jednoznaczne: w 2 z 8 badań

oceniających ten parametr zaobserwowano istotne zmiany, natomiast w pozostałych 6 nie odnotowano znamiennych zmian w masie ciała pacjentów przyjmujących GH. W 11 badaniach włączonych do omawianego przeglądu oceniano całkowitą masę tkanki tłuszczowej oraz całkowitą beztłuszczową masę ciała. W 9 z 11 badań odnotowano zgodne rezultaty - spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz wzrost całkowitej beztłuszczowej masy ciała. Jedynie w jednym badaniu nie odnotowano pozytywnych efektów na te dwa parametry oraz w jednym badaniu odnotowało jedynie spadek masy tkanki tłuszczowej, natomiast nie zaobserwowano wzrostu beztłuszczowej masy ciała.

W przeglądzie Giagulli 2017 uwzględniono 24 badania oceniające wpływ terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z GHD na parametry antropometryczne. Metaanaliza zakwalifikowanych badań wykazała istotny statystycznie wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz znamienne spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej.

Autorzy przeglądu Hazem 2012 przeprowadzili metaanalizy badań oceniających wpływ terapii GH wśród pacjentów z GHD na masę ciała, masę tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masę ciała oraz BMI. Metaanalizy wykazały znamienne różnicę w masie ciała, masie tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masie ciała (odpowiednio: WMD = -2,31 kg; 95% CI: -2,66; -1,96, WMD = -2,56 kg; 95% CI: -2,97; -1,3; Ryc. 19 oraz WMD = 1,38 kg; 95% CI: 1,10; 1,65). Z kolei, nie wykazały istotnej różnicy w BMI.

**Ryc. 19. Metaanaliza badań włączonych do przeglądu Hazem 2012 dotyczących całkowitej masy tkanki tłuszczowej. (Hazem 2012)**



Do przeglądu Kokshorn 2011 włączono 6 badań oceniających parametry antropometryczne za pomocą skanu DEXA. Wyniki 4 z 6 badań wskazują na znamienne wzrost beztłuszczowej masy ciała o 2-5%, spadek masy tkanki tłuszczowej o 7-10% oraz pozytywny wpływ na BMI. Z kolei w pozostałych 2 badaniach nie odnotowano istotnych zmian. Stosunek obwodu talii

do obwodu bioder był oceniany w 5 badaniach. Wyniki 3 z nich wskazują na znamienny spadek obwodu w talii oraz stosunku obwodu w talii do obwodu bioder.

Autorzy przeglądu Maison 2004 włączyli 37 badań RCT dotyczących porównania terapii GH z placebo wśród pacjentów z GHD. Metaanaliza 19 badań oceniających całkowitą beztłuszczową masę ciała wykazała istotny statystycznie wzrost (WMD = 2,82 kg; SD= 2,68) wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do placebo. Metaanaliza 13 badań oceniających całkowitą masę tkanki tłuszczowej wykazała znamienne większy spadek masy tkanki tłuszczowej o 3,05 kg (SD = 3,29 kg) w grupie pacjentów leczonych GH względem placebo. Z kolei, wyniki metaanalizy 8 badań nie wykazały istotnej różnicy w BMI między ocenianymi grupami (-0,12 kg/m<sup>2</sup>; SD = 1,4).

Wykonane w przeglądzie systematycznym Newman 2015 metaanalizy wykazały znamienny wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz istotny spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej w grupie przyjmującej GH w porównaniu do grupy placebo (GH: odpowiednio +2,61 kg (SD = 6,79); - 2,19 kg (SD = 13,52); placebo odpowiednio: +0,04 kg (SD = 4,53); +0,31 kg (SD = 6,80)). W przypadku całkowitej masy ciała (GH: -0,49 kg (SD = 7,02); placebo: +0,38 kg (SD = 6,58)) oraz BMI (GH: -0,18 kg/m<sup>2</sup> (SD = 2,86); placebo: +0,09 kg/m<sup>2</sup> (SD = 2,09)) różnice między obiema grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Podsumowując, terapia GH wśród pacjentów z GHD ma jednoznaczny, znamienny wpływ na redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz na wzrost beztłuszczowej masy ciała. Wpływ terapii GH na BMI nie jest jednoznaczny: w części badań obserwuje się znamienny wzrost BMI, a w innych brak jakiegokolwiek zmiany, natomiast niektóre badania raportują spadek BMI. Terapia GH ma również niejednoznaczny wpływ na masę ciała. Taka zmienność może być spowodowana nierównomierną rekompensatą wzrostu beztłuszczowej masy ciała poprzez spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej.

#### **4.1.2.7 Wpływ na metabolizm glukozy**

Wpływ terapii GH na metabolizm glukozy tj. poziom glukozy i insuliny oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy został oceniony na podstawie 5 badań wtórnych: Appelman-Dijkstra 2013, Giagulii 2017, Maison 2004, Stochhlom 2015 oraz van Bunderen 2015.

Do przeglądu systematycznego Appelman-Dijkstra 2013 włączono 11 badań, w których w sumie wzięło udział 847 osób, dotyczących metabolizmu glukozy. Ze względu na brak informacji na temat przyjmowania przez pacjentów leków przeciwcukrzycowych odstąpiono od wykonania metaanalizy wyników. W siedmiu włączonych badaniach nie zaobserwowano znamiennego wpływu terapii GH na poziom glukozy, a w 4 odnotowano wzrost poziomu glukozy. Wzrost poziomu insuliny odnotowano w jednym badaniu. W trzech badaniach włączonych do omawianego przeglądu oceniono poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Spadek HbA1c odnotowano w dwóch badaniach, a w jednym badaniu nie zaobserwowano zmian.

W przeglądzie Giagulii 2017 wyniki dotyczące poziomu glukozy były niespójne we włączonych badaniach pierwotnych w związku z tym metaanaliza wyników nie wykazała znamiennej zmiany w tym parametrze. W przypadku oceny HbA1c jedynie w 2 z 10 badań zaobserwowano wzrost w tym parametrze.

Metabolizm glukozy w przeglądzie Maison 2004 został oceniony na podstawie poziomu glukozy (13 badań pierwotnych, 511 pacjentów) oraz poziomu insuliny (11 badań pierwotnych, 378 pacjentów). W przypadku poziomu glukozy metaanaliza wykazała znamienne różnicę między grupą leczoną za pomocą GH, a grupą placebo (WMD = 0,22 mmol/litr; SD = 0,14).

Poziom glukozy w obydwu grupach był w ramach normy. Metaanaliza poziomu insuliny również wykazała istotną zmianę między pacjentami przyjmującymi GH, a pacjentami przyjmującymi placebo (WMD = 8,7 pmol/litr; SD = 7,0).

Analiza wyników przeglądu systematycznego Stochholm 2015 wskazuje na niejednoznaczny wpływ terapii GH wśród pacjentów z GHD na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu drugiego. Porównania pacjentów leczonych GH z różnymi populacjami referencyjnymi nie są spójne - część badań wskazuje na wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy, a inna część badań nie wskazuje na takie ryzyko. Wszystkie badania są zgodne, że znaczący wpływ na wystąpienie cukrzycy typu drugiego podczas terapii GH mają inne czynniki ryzyka, które występują przed przystąpieniem do terapii takie jak podwyższone BMI, zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie czy wiek pacjenta.

Autorzy przeglądu van Bunderen 2014 włączyli 5 badań pierwotnych, w których oceniano ryzyko wystąpienia cukrzycy w trakcie terapii GH. Wyniki powyższych badań są niejednoznaczne. Część badań sugeruje spadek ryzyka wystąpienia cukrzycy po długotrwałej terapii GH ze względu na obniżenie się całkowitej masy tkanki tłuszczowej, w szczególności w pasie. Jedno badanie obserwacyjne z rejestru pacjentów sugeruje wzrost ryzyka wystąpienia cukrzycy, a badanie dotyczące drugiego rejestru pacjentów nie wskazuje na zwiększenie takiego ryzyka. Autorzy przeglądu wskazują na czynniki takie jak poziom aktywności fizycznej oraz BMI, które mają wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2.

Podsumowując, ciężko doszukiwać się jednoznacznego wpływu GH na metabolizm węglowodanów. Poziom glukozy jedynie w jednym badaniu wtórnym okazał się znamienne wyższy niż w grupie placebo. Natomiast zmiana poziomu insuliny nie osiągnęła istotności statystycznej w żadnym badaniu. W efekcie nie zaobserwowano również jednoznacznego, znamienego wpływu terapii GH na ryzyko wystąpienia cukrzycy. Duży wpływ na oceniane parametry ma wyjściowa charakterystyka pacjentów tj. poziom aktywności fizycznej, BMI oraz całkowita masa tkanki tłuszczowej.

#### **4.1.2.8 Wpływ na poziom IGF-1**

W 4 przeglądach przedstawiono zmiany w poziomie IGF-1 jako wskaźnika niedoboru hormonu wzrostu. Monitorowanie poziomu tego parametru umożliwiło ocenę skuteczności stosowania terapii. Niski poziom IGF-1 wskazuje na deficyt hormonu wzrostu po wykluczeniu innych czynników mogących powodować ten stan np. niedożywienie, choroba wątroby, zdekompenzowana cukrzyca czy niedoczynność tarczycy. W kolejnych 4 przeglądach podano informacje o monitorowaniu poziomu IGF-1 w celu dostosowywania dawki przyjmowania hormonu wzrostu.

W przeglądzie Appelman-Dijkstra 2013 w 16 spośród 24 badań objętych przeglądem raportowano średnią wartość poziomu IGF-1, a w 13 zaprezentowano IGF-1 SDS w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Na podstawie dostępnych danych dotyczących poziomu IGF-1 autorzy przeglądu wnioskują że wszyscy pacjenci osiągnęli właściwy (fizjologiczny) poziom IGF-1 po 5-7 latach leczenia rhGH, niezależnie od dawki początkowej. W 3 spośród 24 badań zaprezentowano wyniki dotyczące zmian poziomu IGF-1 w celu dostosowywania dawki hormonu wzrostu.

W przeglądzie Barake 2014 poziom IGF-1 zaprezentowany został w 11 spośród 31 włączonych badań. Zakres obejmował wartości od 4,7 do 0,4 SD (SDS) i od 3,2 do 2 odpowiednio na

początku i w trakcie trwania terapii. Zmiany poziomu IGF-1 (w odniesieniu do wartości początkowych) podczas stosowania terapii hormonem wzrostu były istotne statystycznie.

W przeglądzie Bryant 2002 wspomniano o dostosowywaniu dawki rhGH na podstawie poziomu IGF-1 tylko w jednym włączonym badaniu.

W 13 z 24 badań włączonych do przeglądu Giagulli 2017 monitorowano poziom IGF-1. We wszystkich tych badaniach obserwowane dodatkowo zmiany poziomu IGF-1 podczas stosowania terapii rhGH były istotnymi statystycznie.

Zastosowana meta-regresja w przeglądzie Hazem 2012 pozwoliła na zaobserwowanie znaczącej korelacji pomiędzy spadkiem masy tkanki tłuszczowej a czasem trwania leczenia, poziomem IGF-1 na początku badania oraz dawką GH. Podobną korelację zanotowano również dla wzrostu beztłuszczowej masy ciała a wyjściowym poziomem IGF-1 i dawką rhGH.

We wszystkich badaniach włączonych do przeglądu Kokshoorn 2011 monitorowano poziom IGF-1 w celu odpowiedniego dostosowania dawki rhGH, tak aby uzyskać poziom odpowiedni dla wieku i płci.

Analiza wyników przeglądu Newman 2015 wskazuje na istotną statystycznie, dodatnią zmianę w poziomie IGF-1 zarówno dla populacji przyjmującej niską jak i wysoką dawkę hormonu wzrostu w porównaniu do placebo.

W przeglądzie Xue 2013 w 10 spośród 20 włączonych badań wskazano na dostosowywanie dawki hormonu wzrostu w oparciu o poziom IGF-1.

Podsumowując, monitorowanie parametru IGF-1 pozwoliło nie tylko na dostosowanie odpowiedniej dawki hormonu wzrostu, ale także na ocenę skuteczności jego stosowania. We wszystkich przeglądach, w których zaprezentowano wartości tego parametru (na początku, w trakcie i po zakończeniu terapii) zanotowano dodatkowo zmiany, wskazujące na zmniejszenie niedoboru hormonu wzrostu.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

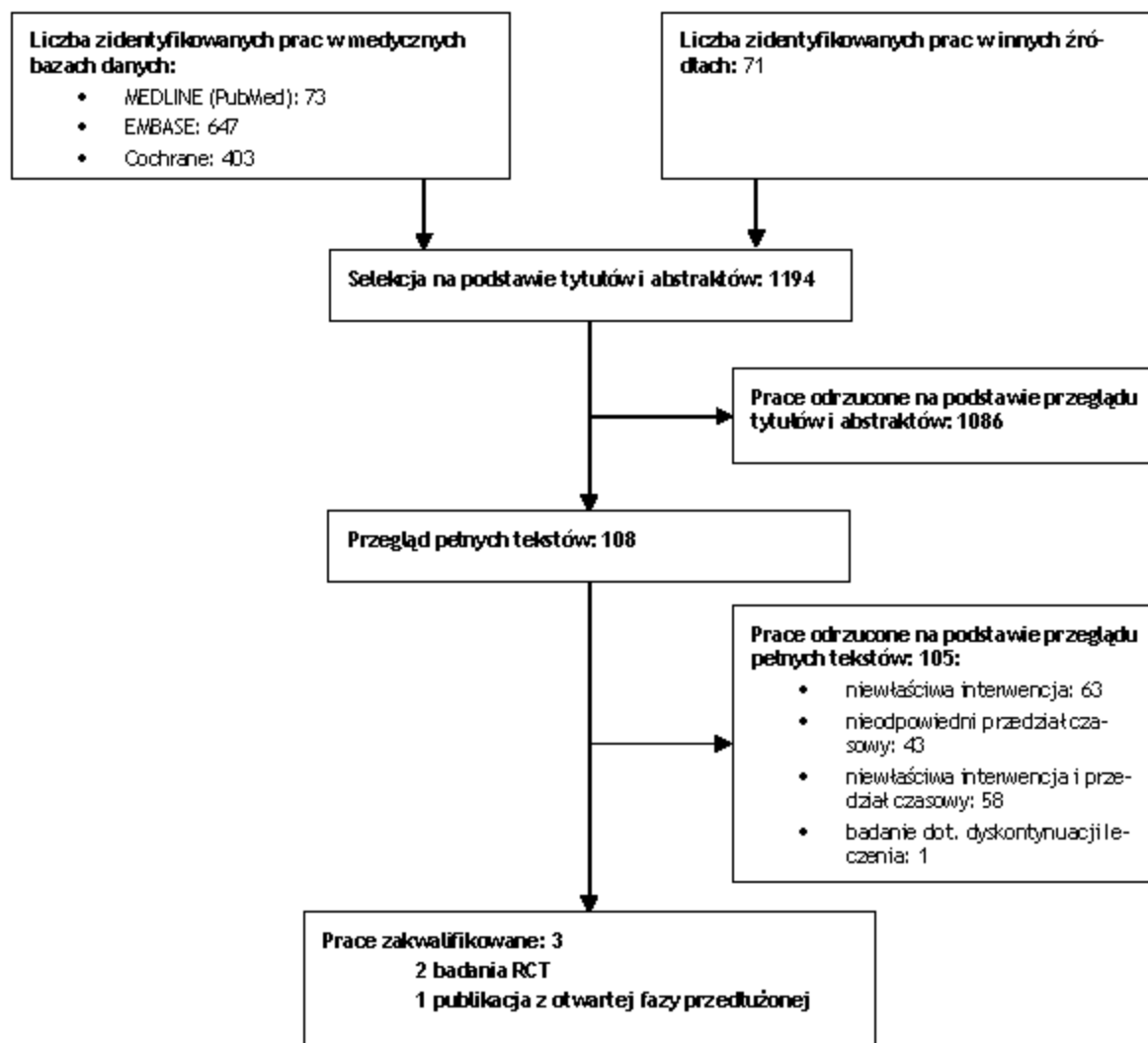
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzy osoby [REDACTED].

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 20. Do dnia 22.02.2019r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 3 publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.9, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.10.

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).





## 4.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności hormonu wzrostu (Genotropin®) w porównaniu z placebo (Bollerslev 2005, Dubiel 2018) oraz jedno badanie będące fazą przedłużoną badania randomizowanego (Jorgensen 2011). Z racji tego, że badanie Jorgensen 2011 było fazą przedłużoną randomizowanego badania Bollerslev 2005, badanie to zostało włączone do niniejszej analizy. Wszystkie włączone badania miały charakter wieloośrodkowy. Badanie Bollerslev 2005 i jego fazę przedłużoną (Jorgensen 2011) przeprowadzono w USA, natomiast badanie Dubiel 2018 w Norwegii. Łącznie w badaniach wzięło udział 118 dorosłych pacjentów cierpiących na niedobór hormonu wzrostu.

Charakterystykę włączonych do przeglądu badań przedstawiono w Tab. 10.

Genotropin® wstrzykiwano podskórnym w dawkach dostosowywanych indywidualnie do uzyskania odpowiedniego poziomu IGF-1 w odniesieniu do wieku i płci. W badaniu Bollerslev 2005 początkowa dawka hormonu wzrostu stanowiła 0,4 IU/dzień dla mężczyzn i 0,8 IU dla kobiet. Dostosowywanie dawki odbywało się w przyrostach 0,4 IU/dzień co 4 tygodnie (maksymalna dawka to 2,0 IU/dzień dla mężczyzn i 2,8 IU dla kobiet) w oparciu o poziom IGF-1 i brak działań niepożądanych. Finalna średnia dawka u kobiet wynosiła  $1,8 \pm 0,8$  IU/dzień, a u mężczyzn  $1,2 \pm 0,6$  IU/dzień. Średni czas, w jakim udało się ustalić finalną dawkę to 3,2 miesiąca.

W badaniu fazy przedłużonej Jorgensen 2011 pacjenci kontynuowali przyjmowanie ustalonych dawek. Jeśli była taka konieczność, dawki dostosowywane były co 6 miesięcy, również w oparciu o poziom IGF-1 i zdarzenia niepożądane. Finalna średnia dawka wynosiła  $0,96 \pm 0,56$  mg/dzień i  $0,56 \pm 0,22$  mg/dzień odpowiednio u kobiet i u mężczyzn.

W badaniu Dubiel 2018 hormon wzrostu podawano w dawce początkowej równej 400 µg/dzień, ze wzrostem (lub spadkiem) o 100-200 µg dziennie na podstawie wyników IGF-1 w 1 i 3 miesiącu terapii. Dawkę dostosowywano do uzyskania docelowego poziomu IGF-1 (maksymalna dawka to 1000 µg/dzień). Dane dotyczące poziomu IGF-1, według którego dawki były dostosowywane przedstawione zostały w podrozdziale 4.2.1.4.

Badanie Bollerslev 2005 było badaniem prowadzonym w schemacie grup naprzemiennych (*ang. cross-over*), w którym czas leczenia wynosił po 9 miesięcy dla hormonu wzrostu i placebo z 4-miesięczną przerwą na całkowitą eliminację leku z ustroju (*ang. washout*). Przedłużona faza tego badania wynosiła 33 miesiące, w związku z czym całkowity czas badania na tej samej populacji wynosił 55 miesięcy, z czego leczenie preparatem Genotropin® obejmowało okres 42 miesięcy. W badaniu Dubiel 2018 pacjenci leczeni byli przez 12 miesięcy. Wyniki były mierzone zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach. W drugiej fazie leczenia udział wzięło 85% populacji wyjściowej.

Liczebność populacji we włączonych badaniach nie była uzasadniona (brak było opisu uzasadnienia wielkości populacji) z wyjątkiem badania Jorgensen 2011, w którym liczebność wynikała z badania Bollerslev 2005. Czterdziestu dziewięciu pacjentów, którzy ukończyli randomizowane badanie w schemacie grup naprzemiennych w czasie ostatnich 22 miesięcy poprzedzonych zostało o wzięcie udziału w badaniu otwartym fazy przedłużonej stosowania suplementacji hormonem wzrostu. Dziesięciu pacjentów z tej grupy odmówiło włączenia,

głównie ze względu na niedogodności związane z miejscem prowadzenia badania lub poczuciem, że stosowana interwencja nie przynosi zamierzonych efektów.

Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
Bollerslev 2005	Wieloośrodkowe (3), Norwegia	55	22 miesiące (2x9 miesięcy leczenia GH/placebo, 4 miesiące całkowitej eliminacji leku z ustroju)	Dorośli pacjenci z ostrym AO-GHD	Genotropin® początkowo: 0,4 IU/dzień (m) i 0,8 IU/dzień (k) średnio: 1,2 IU/dzień (m) i 1,8 IU/dzień (k), dostosowywanie dawki w oparciu o poziom IGF-1 i brak działań niepożądanych	Placebo	6 (10,9)	RCT, DB, CO
Jorgensen 2011 (faza przedłużona badania Bollerslev 2005)	Wieloośrodkowe (3), Norwegia	39	33 miesiące (42 miesiące obserwacji na tej samej populacji)	Dorośli pacjenci z ostrym AO-GHD, którzy ukończyli randomizowane, kontrolowane placebo, naprzemiennie badanie trwające 22 miesiące	Genotropin® początkowo: 0,13 mg/dzień (m) i 0,27 mg/dzień (k) średnio: 0,56 mg/dzień (m) i 0,96 mg/dzień (k), dostosowywanie dawki w oparciu o poziom IGF-1 i brak działań niepożądanych (39)	-	3 (7,7)	OL, faza przedłużona badania Bollerslev 2005
Dubiel 2018	Wieloośrodkowe (3), USA	63	12 miesięcy	Dorośli pacjenci z GHD po wypisie z oddziału rehabilitacji szpitalnej po urazowym uszkodzeniu mózgu (TBI)	Genotropin® początkowo: 400 µg/dzień, dostosowywanie dawki aż do uzyskania docelowego poziomu IGF-I (31)	Placebo (32)	23 (36,5) po 6 miesiącach, 29 (46,0) po 12 miesiącach	RCT, DB, Faza IIA

m - mężczyźni, k - kobiety, RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*), DB - badanie podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*), CO - badanie w schemacie grup naprzemiennych (ang. *cross-over*), OL - badanie otwarte (ang. *open label*)

**Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. – cd.**

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Bollerslev 2005	IIA	Opisane	Nie	<i>Superiority</i>	<i>Per protocol</i>	Pfizer
Jorgensen 2011	IID	Opisane	Liczebność wynikająca z badania Bollerslev 2005	<i>Superiority</i>	<i>Per protocol</i>	Pfizer
Dubiel 2018	IIA	Opisane	Nie	<i>Superiority</i>	<i>Per protocol</i> (analiza skuteczności); <i>ITT</i> (analiza bezpieczeństwa)	Finansowanie przez Pfizer oraz Narodowy Instytut Badań nad Niepełnosprawnością, Życiem Niezależnym i Rehabilitacją

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 4)

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania (aneks 8.3).

Ocena dwóch badań dotyczących stosowania hormonu wzrostu (Genotropin®) w leczeniu deficytu hormonu wzrostu zakwalifikowanych do analizy klinicznej wykazała, iż są to badania o nieznannej ogólnej jakości. Opis włączonych badań nie zawierał informacji na temat sposobu randomizacji, sposobu ukrycia kodu randomizacji oraz sposobu zaślepienia efektów. Szczegółową ocenę włączonych badań pierwotnych przedstawiono w Tab. 12 oraz Tab. 13.

Ocenę wiarygodności fazy przedłużonej randomizowanego badania klinicznego włączonej do przeglądu systematycznego (Jorgensen 2011), zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury zaproponowanej przez NICE (skala NICE).

Według skali NICE maksymalny wynik, jaki oceniane badanie może uzyskać to osiem punktów. Punkty przyznawane są za każdą twierdzącą odpowiedź na pytanie dotyczące ocenianego zagadnienia. Stosując skalę NICE ocenia się takie obszary badania jak:

- lokalizacja badania,
- hipoteza badania,
- kryteria włączenia oraz wykluczenia,
- punkty końcowe badania,
- sposób gromadzenia danych,
- sposób rekrutacji uczestników,
- wyniki badania,
- analiza w podgrupach.

W Tab. 14 ocenie poddano włączoną do analizy fazę przedłużoną randomizowanego badania klinicznego - badanie Jorgensen 2011. Uzyskało ono sześć punktów na osiem możliwych do zdobycia. Jeden punkt został odjęty za to, że w opisie badania brakowało przedstawienia wyników w podgrupach pacjentów. Może być to spowodowane małą liczebnością populacji biorącej udział w badaniu. Kolejny punkt odjęty został za brak informacji o tym, czy pacjenci byli włączani kolejno do badania.

Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Bollerslev 2005	Brak informacji o metodzie randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Pacjenci przyjmujący placebo byli poddawani tym samym schematom dostosowywania dawki, co pacjenci przyjmujący aktywne leczenie. Lekarz, który nie był zaślepiony i nie brał udziału w opiece nad pacjentami nadzorował dostosowywanie dawek, w tym również dawek dla pacjentów otrzymujących placebo.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Nie podano powodów dla których pacjenci wycofali się z badania, a jedynie ich liczbę i czas w którym przewalili leczenie. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
Dubiel 2018	Brak informacji o metodzie randomizacji.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno hormon wzrostu jak i placebo (sól fizjologiczna) pakowane były w wielodawkowe identyczne strzykawkę.	Badanie podwójnie zaślepione, brak dodatkowych informacji.	Przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nie ukończenia badania z liczbą osób. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Bollerslev 2005	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Dubiel 2018	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane

**Tab. 14. Ocena jakości badania je dnoramie nnego Jorgensen 2011 wg ska li NICE (ska la NICE).**

Pytanie	Ocena
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie*
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

\*Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu.

#### **4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach**

Do wszystkich badań kwalifikowano dorosłych lub dorastających ( $\geq 16$  r.ż.) pacjentów z deficytem hormonu wzrostu (GHD). W badaniu Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 kwalifikowano pacjentów z ostrym niedoborem hormonu wzrostu, definiowanym jako wydzielanie hormonu z przysadki mózgowej  $< 3 \mu\text{g/L}$  podczas testu z insuliną. W badaniu Dubiel 2018 kwalifikowano pacjentów po traumatycznym uszkodzeniu mózgu (TBI), u których podczas testu z L-argininą wydzielanie hormonu wzrostu wynosiło  $\leq 1,4 \text{ ng/mL}$ . Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z omawianych badań przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bollerslev 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostry niedobór hormonu wzrostu z początkiem w wieku dorosłym utrzymujący się przez co najmniej 2 lata,</li> <li>- pacjenci nie leczeni nigdy wcześniej hormonem wzrostu.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Jorgensen 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dorosli pacjenci z ostrym niedoborem hormonu wzrostu z początkiem w wieku dorosłym, którzy ukończyli badanie Bollerslev 2005 trwające 22 miesiące.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia.
Dubiel 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nieprzenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu (TBI),</li> <li>- pacjenci w wieku 16-65 lat,</li> <li>- pacjenci randomizowani w ciągu 2-24 tygodni po operacji,</li> <li>- Rancho Los Amigos na poziomie IV lub lepszym w czasie randomizacji, poziom IV Rancho Los Amigos nie powinien być utrzymywany dłużej niż 18 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- niedobór hormonu wzrostu zdiagnozowany za pomocą dwóch kryteriów (wydzielanie GH w teście z L-argininą <math>\leq 1,4</math> ng/mL oraz niski poziom IGF-1 poniżej oczekiwanej średniej dla wieku i wagi ciała (&lt;1SD)),</li> <li>- obecność opiekuna do nadzoru przyjmowania leków,</li> <li>- rozsądne oczekiwanie na skompletowanie mierzonych punktów końcowych,</li> <li>- pobyt/zamieszkanie w Stanach Zjednoczonych Ameryki.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia przebytej choroby neurologicznej (tj. guzy mózgu, zapalenie opon mózgowych, porażenie mózgowe, zapalenie mózgu, ropnie mózgu, malformacje naczyniowe, choroby naczyń mózgowych, choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane lub HIV-zapalenie mózgu),</li> <li>- historia przebytego przedchorobowego dysfunkcyjnego stanu, który mógłby zakłócić ocenę punktów końcowych,</li> <li>- przeciwwskazanie do stosowania terapii GH (nadwrażliwość na GH lub na którykolwiek inny składnik produktu, w tym metakryzol, gliceryna lub alkohol benzylowy),</li> <li>- przenikliwe urazowe uszkodzenie mózgu (TBI),</li> <li>- cukrzyca (zwolnienie z rehabilitacji na insulinoterapię i/ lub środki hipoglikemiczne),</li> <li>- otyłość (BMI &gt;35),</li> <li>- aktywna infekcja,</li> <li>- niedoczynność tarczycy lub niewydolność nadnercza,</li> <li>- wcześniejsza diagnoza niewydolności nerek lub wątroby,</li> <li>- aktywna choroba nowotworowa,</li> <li>- ostra choroba krytyczna, niewydolność serca lub ostra niewydolność oddechowa,</li> <li>- członek wrażliwej populacji (więźniów),</li> <li>- ciąża (kobiety w wieku rozrodczym otrzymują test ciążowy podczas badania przesiewowego),</li> <li>- kobiety karmiące piersią.</li> </ul>



#### 4.2.1.4 Opis populacji

Przyczyny zachorowania na deficyt hormonu wzrostu (GHD) populacji pacjentów włączonych do badań zestawiono w Tab. 16. W badaniu Bollerslev 2005 i jego fazie przedłużonej Jorgensen 2011 u większości pacjentów główną przyczyną zachorowania na GHD był gruczolak przysadki. Dane z badania Bollerslev 2005 pokazują, że znaczna większość populacji (96%) miała wielohormonalną niedoczynność przysadki, a tylko u dwóch pacjentów zdiagnozowano izolowany GHD. W badaniu Dubiel 2018 przedstawiono pacjentów po traumatycznym uszkodzeniu mózgu (TBI), którzy wskutek tego zachorowali na deficyt hormonu wzrostu. Niedobór hormonu wzrostu w przypadku traumatycznego uszkodzenia mózgu u pacjentów stanowi około 20%. Pacjenci, którzy doświadczyli ostrego TBI zostali włączeni do badania z ostrej rehabilitacji szpitalnej lub opieki porehabilitacyjnej, w czasie największej szansy na neuroregenerację (Tab. 16).

Wszyscy pacjenci z badań Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 z wielohormonalną niedoczynnością przysadki przyjmowali stabilne dawki terapii substytucyjnej innymi hormonami przez co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. W badaniu Bollerslev 2005 spośród 24 kobiet 15 poddano leczeniu estrogenami, 6 kobiet było w okresie pomenopauzalnym, więc nie przyjmowały estrogenów, pozostałe ocenione były jako eugonadalne. Spośród 31 mężczyzn, 22 poddano leczeniu testosteronem, pozostali ocenieni byli jako eugonadalni. W badaniu Jorgensen 2011 pacjenci z guzami przysadki po pierwotnej terapii (tj. operacja, naświetlanie, leczenie: kortyzonem, lewotyroksyną, wazoprezyną, testosteronem, estrogenami) nie byli wykluczani z badania. Trzech pacjentów miało cukrzycę typu 2, dwóch z nich przyjmowało insulinę, a jeden metforminę i sulfonilomocznik na początku badania. Pięciu pacjentów w chwili włączania do badania otrzymywało leki na nadciśnienie. Jeden z pacjentów przyjmował leki obniżające poziom lipidów (tj. statyny), inny przyjmował suplementację wapnia i witaminy D. Bisfosfoniany nie były stosowane.

We włączonych badaniach średni wiek w populacjach pacjentów mieścił się w zakresie 30-49 lat. W badaniu Dubiel 2018 włączono pacjentów ze średnią wieku około 31 lat, natomiast w badaniu Bollerslev 2005 i fazie przedłużonej Jorgensen 2011 średnia wieku pacjentów to około 49 lat. Średnia różnica wieku pomiędzy dwiema populacjami to około 18 lat. W badanych grupach przeważali mężczyźni, w badaniu Dubiel 2018 w sposób znaczący (po 85% w grupie badanej i placebo) w porównaniu do badania Bollerslev 2005 i fazy przedłużonej Jorgensen 2011 (odpowiednio: 56,4% i 64,1%).

Do badania Dubiel 2018 włączono w przeważającej części pacjentów rasy białej (90% w grupie badanej i 95% w grupie placebo). W pozostałych dwóch badaniach nie zaprezentowano danych odnośnie rasy.

Parametrami charakteryzującymi grupy pacjentów pod kątem aktualnego stanu choroby były: pomiar niezależności funkcjonalnej (FIM), kalifornijski test uczenia się językowego (CVLT), neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę zadań (TMT) w części A i B, kwestionariusze: HSCL-58, SF-36 i AGDHA oraz skala oceny niepełnosprawności (DRS).

W badaniu Dubiel 2018 nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencyjną, a placebo z wyjątkiem przyczyn wypadków, które doprowadziły do TBI oraz zmiany motorycznej FIM.

Szczegółową charakterystykę populacji we włączonych badaniach zawiera Tab. 17.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badań wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono odpowiednio w Tab. 18.

**Tab. 16. Porównanie przyczyn zachorowania na GHD pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.**

Przyczyna GHD	Bollerslev 2005	Jorgensen 2011	Dubiel 2018
	Liczba pacjentów (%)		
Gruzołak przysadki	37 (67)	24 (62)	-
Czaszkogardlak	7 (13)	5 (13)	-
Zespół Sheehana / pustego siodła	4 (7)	4 (10)	-
Oponiak/guz w okolicy siodła Tureckiego	3 (5)	2 (5)	-
Torbiele	2 (4)	2 (5)	-
Idiopatyczne AOGHD	2 (4)	2 (5)	-
TBI wskutek wypadku samochodowego	-	-	18 (45)
TBI wskutek innego wypadku komunikacyjnego	-	-	15 (37,5)
TBI wskutek upadku	-	-	3 (7,5)
TBI wskutek innych przyczyn	-	-	4 (10)

Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Badanie		Bolleerley 2005	Jorgensen 2011	Dubiel 2018	
Grupa badana (N)		Hormon wzrostu/ placebo (55)	Hormon wzrostu (39)	Hormon wzrostu (20)	Placebo (20)
Wiek, lata (SD)		49 (10)	49,2 (1,5)	32,2 (15,2)	30,1 (13,7)
Płeć męska, n (%)		31 (56,4)	25 (64,1)	17 (85)	17 (85)
Rasa biała, n (%)		bd	bd	18 (90)	19 (95)
Waga, kg (SD)		84 (20)	bd	bd	bd
Zmiana FIW*	Motoryczna (SD)	-	-	45,5 (17,9)	33,7 (14,9)
	Kognitywna (SD)	-	-	15,5 (6,7)	13,5 (7,9)
	Całkowita (SD)	-	-	60,4 (21,0)	47,2 (21,8)
CVLT, punkty (SD)		-	-	27,2 (18,6)	34 (16,9)
TMT, część A, punkty (SD)		-	-	26 (16,3)	27,1 (13,4)
TMT, część B, punkty (SD)		-	-	28,7 (19,4)	30,5 (18,1)
Stopień nasilenia urazu mie- rzony według GCS i PTA	Łagodny, n (%)	-	-	3 (15)	1 (5)
	Umiarkowany, n (%)	-	-	0 (0)	3 (15)
	Ciężki, n (%)	-	-	17 (85)	15 (75)
	Nieznany, n (%)	-	-	0 (0)	1 (5)
HSL-58, punkty (SD)	Suma z 58 pytań	86,6 (25,2)	-	-	-
	Somatyzacja	1,5 (0,5)	-	-	-
	Strach	1,4 (0,5)	-	-	-
	Napięcie	1,7 (0,6)	-	-	-
	Niepokój	1,4 (0,5)	-	-	-
	Poznawcze	1,7 (0,6)	-	-	-
	Depresja	1,6 (0,5)	-	-	-
	Czułość interpersonalna	1,5 (0,5)	-	-	-
SF-36, punkty (SD)	Poczucie niższości	1,3 (0,4)	-	-	-
	Funkcjonowanie fizjologiczne	84,7 (14,6)	-	-	-
	Rola fizyczna	70,7 (35,7)	-	-	-
	Ból ciała	75,3 (24,2)	-	-	-
	Zdrowie ogólne	65,7 (24,8)	-	-	-
	Witalność	46,9 (21,8)	-	-	-
	Funkcjonowanie społeczne	81,9 (22,3)	-	-	-
	Rola emocjonalna	73,8 (34,6)	-	-	-
Zdrowie psychiczne	76,8 (18,4)	-	-	-	
Zmiana stanu zdrowia	3,0 (0,4)	-	-	-	
AGDHA (SD)		8,2 (6,9)	-	-	-
DRS (SD)		-	-	7,6 (3)	8,4 (5,1)

\*zmiana FIW- zmiana między początkowym pomiarem a zarejestrowanym przy wypisie ze szpitala

**Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.**

Parametr	Bollerslev 2005 (N = 55)	Jorgensen 2011 (N = 39)	Dubiel 2018 (N = 63)	
			Grupa rhGH (N = 31)	Grupa placebo (N = 32)
Przerwanie leczenia, n (%)	7 (13)	5 (13)	15 (48)	14 (44)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)				
Działania niepożądane	-	-	2 (6)	3 (7)
Utrata z obserwacji	-	-	13 (42)	11 (34)
Poczucie braku efektu leczenia	-	4 (10)	-	-
Drobnokomórkowy rak płuc	-	1 (3)	-	-
Nieznane	7 (13)	-	-	-

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W badaniu Bollerstev 2005 nie omówiono podziału punktów końcowych na pierwszorzędowe i drugorzędowe, jedynie wymieniono oceniane parametry tj.: wydolność wysiłkowa, siła mięśni, masa ciała, skład ciała i QoL (HSCL-58, SF-36, AGDHA). Próbki krwi pobierane były w celu analizy poziomu: IGF-1, glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej oraz lipidów.

W badaniu Jorgensen 2011 pierwszorzędowym punktem końcowym była suma punktów z kwestionariusza HSCL-58 na zakończenie badania.

W badaniu Dubiel 2018 jako pierwszorzędowe punkty końcowe mierzono jakość życia, funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze oraz reakcje emocjonalne.

Zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 19. Odpowiednio poniżej w Tab. 20 zestawiono metody pomiaru punktów końcowych, zastosowane skale, formularze i kwestionariusze oraz ich opis.

**Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Bollerstev 2005	Wydolność wysiłkowa, siła mięśni, masa ciała, skład ciała, QoL (HSCL-58, SF-36, AGDHA), poziom glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej, lipidów oraz IGF-1	
Jorgensen 2011	QoL (HSCL-58)	QoL (AGDHA, SF-36, KIMS PLSF 11 pytań), skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, masa ciała, skład ciała, skład kości (BMC, BWA, BMD), poziom: glukozy, hemoglobiny glikowanej, insuliny, lipidów, IGF-1, markerów tworzenia i resorpcji kości
Dubiel 2018	QoL, ocena funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych	Poziom lipidów, glukozy, insuliny, IGF-1 i wolnej tyroksyny

**Tab. 20. Zestawienie metod pomiaru wybranych\* punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.**

Punkt końcowy	Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali
Wydolność wysiłkowa	Wydolność wysiłkowa oceniana jako VO <sub>2</sub> max, czyli maksymalny pobór tlenu w warunkach maksymalnego wysiłku oraz czas do momentu wyczerpania organizmu poprzez chodzenie lub bieganie na bieżni według stopniowego protokołu przyrostowego. Tętno, ocena postrzeganego wysiłku i wartości ergospirometryczne zarejestrowane zostały w chwili przed wyczerpaniem organizmu. W celu oznaczenia stężenia mleczanu po 1 i 3 minucie po wyczerpaniu organizmu pobierano krew z opuszka palca.
Siła mięśni	Siła mięśni oceniana poprzez wykonanie pomiaru siły mięśni prostownika kolana. Siłę rozciągania kolana w izokinetycznych rozszerzeniach kolana zmierzono przy użyciu dynamometru. Zakres ruchu kolana ustalony był na kąt kolana 90-20 stopni z pełnego wyprost. Pacjenci wykonywali cztery skurcze rozgrzewkowe, a następnie trzy maksymalne skurcze.
LBM (ang. <i>lean body mass</i> )	Beztłuszczowa masa ciała wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BFM (ang. <i>body fat mass</i> )	Masa tkanki tłuszczowej wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BMC (ang. <i>bone mineral content</i> )	Skład mineralny kości wyznaczany za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
BWA (ang. <i>bone marrow aspiration</i> )	Aspiracja szpiku kostnego wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali</b>
BMD (ang. <i>bone mineral density</i> )	Gęstość mineralna kości wyznaczana za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego.
HSCL-58 (ang. <i>Hopkins Symptom Checklist-58</i> )	Kwestionariusz składający się z 58 pozycji, z których każda oceniana jest przez pacjenta w 4-stopniowej skali. Niska punktacja odpowiada lepszej jakości życia.
SF-36 (ang. <i>Short form-36 general health survey</i> )	Kwestionariusz ogólny, w którym wyniki są znormalizowane do zakresu skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja wskazuje na lepszą jakość życia.
AGHDA (ang. <i>Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults</i> )	Kwestionariusz specyficzny dla choroby, jednowymiarowy, oparty na potrzebach pacjentów. Skala AGHDA mieści się w zakresie od 0 do 25, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
KIMS PLSF (ang. <i>Patient Life Situation Form</i> ) (pytanie 11)	Pytanie 11 tego kwestionariusza dotyczy podejmowania aktywności fizycznej przez pacjenta w wolnym czasie.
FIM (ang. <i>Functional Independence Measure</i> )	Pomiar niezależności funkcjonalnej składa się z 18 zagadnień, z których każde oceniane jest w skali 7-punktowej, w zakresie od 1 (całkowita zależność) do 7 (całkowita niezależność).
DRS (ang. <i>Disability Rating Scale</i> )	Skala oceny niepełnosprawności opracowana została na potrzeby śledzenia postępów u pacjentów po TBI. Maksymalna liczba punktów to 29, która odpowiada stanowi wegetatywnemu, natomiast 0 przypisane jest pacjentom bez niepełnosprawności.
GOSE (ang. <i>Glasgow Outcome Scale-Extended</i> )	Skala służąca do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI. Wersja rozszerzona wyskalowana jest na 8 punktów (kolejno od 1 do 8: śmierć, stan wegetatywny, niższa ciężka niepełnosprawność, wyższa ciężka niepełnosprawność, niższa niepełnosprawność umiarkowana, wyższa niepełnosprawność umiarkowana, niższy dobry powrót do zdrowia, wyższy dobry powrót do zdrowia).
GOAT (ang. <i>Galveston Orientation Assessment Test</i> )	Miara służąca do oceny uwagi i orientacji pacjenta w celu ustalenia czy pacjent wyzdrowiał z amnezji pourazowej po TBI. Test składa się z 14 pytań. Całkowity wynik uzyskuje się przez odjęcie od 100 sumy punktów przyznanych za błędy, przy czym wyniki powyżej 76 uznawane są za w normie, od 66 do 75 na pograniczu, a poniżej 66 za obniżoną punktację.
CVLT (ang. <i>California Verbal Learning Test</i> )	Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego służy do pomiaru zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału werbalnego. CVLT składa się z trzech list słów: Listy A, Listy B i listy słów do rozpoznania. Badany uczy się Listy A poprzez pięćkrotne jej powtórzenie bezpośrednio po prezentacji, następnie odtwarza je po krótkim odroczeniu (prezentacja Listy B), po długim odroczeniu (po 20 min., w trakcie których badany wykonuje testy niewriterbalne) oraz rozpoznaje na liście 44 słowa. Ocenie ilościowej poddaje się 21 wskaźników wykonania CVLT. Orientacyjny czas otrzymania wyników to ok. 60 minut.
TMT (ang. <i>Trail Making Test</i> ) część A i B	Neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę wykonywanych zadań. Test składa się z dwóch części, w których pacjent otrzymuje polecenie połączenia zestawu 25 punktów tak szybko, jak to jest możliwe, przy jednoczesnym zachowaniu dokładności. Mierzonym parametrem jest czas.
FSS (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i> )	Skala 9-poziomowa, która mierzy nasilenie zmęczenia i jego wpływ na aktywność i styl życia u pacjentów. Maksymalna liczba punktów (56) odpowiada silnemu zmęczeniu i jego wpływowi na aktywność i styl życia.
PHQ-9 (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i> )	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 składa się z 9 pytań dot. częstotliwości występowania u pacjentów problemów związanych z depresją. Najwyższy wynik odpowiada ciężkiej depresji.
COWA (ang. <i>Controlled Oral Word Association Test</i> )	Test Stowarzyszenia Kontrolowanego Słowa Ustnego to test płynności językowej, który mierzy spontaniczne tworzenie słów należących do tej samej kategorii lub rozpoczynających się od określonej litery.
BSI (ang. <i>Brief Symptom Inventory</i> )	Skala oceniająca stres i zaburzenia psychiczne, składa się z 53 zagadnień dot. problemów zdrowia psychicznego. Zagadnienia oceniane są na 5-punktowej skali Likerta, z wyższymi wynikami wskazującymi na poważniejsze objawy psychologiczne.
SWLS (ang. <i>Satisfaction with Life Scale</i> )	Skala dot. oceny satysfakcji z życia, zawierająca 5 stwierdzeń, które badany ocenia, przez określenie stopnia w jaki każde z nich odnosi się do jego dotychczasowego życia. Im wyższa punktacja tym większe zadowolenie pacjenta z życia.

Punkt końcowy	Metoda pomiaru/Opis kwestionariusza lub skali
RPQ (ang. <i>Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire</i> )	Kwestionariusz dot. oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI. Pacjenci proszeni są o ocenę stopnia nasilenia każdego z 16 objawów w ciągu ostatnich 24 godzin. Im wyższa ocena tym poważniejszy problem zdrowotny.

\*nie podano sposobu pomiaru punktów końcowych związanych z parametrami biochemicznymi krwi tj. poziom glukozy, insuliny, hemoglobiny glikowanej, lipidów

#### 4.2.1.6 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne hormonu wzrostu w porównaniu do placebo, w tym jedno wykonane w schemacie grup równoległych (Dubiel 2018), jedno w schemacie grup naprzemiennych (Bollerslev 2005) oraz publikację (Jorgensen 2011), będącą fazą przedłużoną badania randomizowanego (Bollerslev 2005). Badania randomizowane były badaniami klinicznymi nieznannej jakości przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy. Okres obserwacji w badaniu Bollerslev 2005 wynosił 22 miesiące. Z racji tego, że badanie to było wykonane w schemacie grup naprzemiennych, czas leczenia hormonem wzrostu i placebo wynosił po 9 miesięcy z 4-miesięczną przerwą na całkowitą eliminację leku z ustroju. Okres obserwacji w publikacji Jorgensen 2011, będącą fazą przedłużoną wynosił dodatkowe 33 miesiące. Czas obserwacji w badaniu Dubiel 2018 wynosił 12 miesięcy, ale punkty końcowe zaprezentowane zostały po 6 i 12 miesiącach leczenia, z niewielką różnicą w liczebności populacji (6 osób wycofało się po 6 miesiącach terapii).

Wszystkie badania przeprowadzone zostały na dość zbliżonej liczebności populacji, to znaczy 55 pacjentów w badaniu Bollerslev 2005, 39 w fazie przedłużonej badania i 63 w badaniu Dubiel 2018.

We wszystkich badaniach stosowaną interwencją był Genotropin® w różnych początkowych dawkach, które następnie dostosowywane były w oparciu o monitorowany poziom IGF-1 oraz brak działań niepożądanych.

Do wszystkich badań hormonu wzrostu włączonych do przeglądu systematycznego zakwalifikowano pacjentów dorosłych (w badaniu Dubiel 2018 włączani byli również pacjenci w wieku dorastającym, powyżej 16 lat) ze zdiagnozowanym niedoborem hormonu wzrostu. Średnia wieku różniła się w obu populacjach. Do badania Dubiel 2018 włączono pacjentów ze średnią wieku około 31 lat, natomiast w publikacjach: Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 średnia wieku

pacjentów to około 49 lat, a więc średnia różnica wieku pomiędzy populacjami to około 18 lat. We wszystkich włączonych badaniach większą część populacji stanowili mężczyźni (56,4% w publikacji Bollerslev 2005 i 64,1% w publikacji Jorgensen 2011), ze znaczną przewagą płci męskiej w badaniu Dubiel 2018 (85%). Charakterystyka pacjentów włączonych do badania leku Genotropin® może się nieco różnić przez wzgląd na to, że do badania Dubiel 2018 kwalifikowano pacjentów po TBI.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach Jorgensen 2011 i Dubiel 2018 była ocena jakości życia. W badaniu Jorgensen 2011 jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza HSCL-58, natomiast w badaniu Dubiel 2018 przy użyciu kwestionariuszy SF-36, SWLS, PHQ-9 oraz ocenę wyników testów neuropsychologicznych, funkcjonalnych i ocenę niepełnosprawności. W badaniu Jorgensen 2011 jako drugorzędowe punkty końcowe oceniano jakość życia wg kwestionariusza AGHDA, SF-36 i 11 pytań z KIMS PLSF, ciśnienie krwi, skład i masę ciała, skład kości i parametry biochemiczne. W badaniu Dubiel 2018 jako drugorzędowe punkty końcowe mierzono poziom lipidów, glukozy, insuliny, IGF-1 i wolnej tyroksyny. W badaniu Bollerslev 2005 nie omówiono podziału punktów końcowych na pierwszorzędowe i drugorzędowe, jedynie wymieniono oceniane parametry tj.: wydolność wysiłkową, siłę mięśni, masę ciała, skład ciała, wyniki badań i QoL (HSCL-58, SF-36, AGDHA). Próbkę krwi pobierane były w celu analizy: poziomu IGF-1, glukozy, insuliny i hemoglobiny glikowanej oraz poziomu lipidów.

Przedstawiona ocena heterogeniczności badań wskazuje na rozbieżności pomiędzy badaniem Bollerslev 2005 i jego fazą przedłużoną Jorgensen 2011, a badaniem Dubiel 2018 pod względem charakterystyki populacji (pacjenci po TBI, średni wiek, procent płci męskiej), a także ocenianych punktów końcowych. Tylko kwestionariusz SF-36 oceniający jakość życia wykorzystany był we wszystkich trzech publikacjach, ale w różnych domenach, stąd nie było możliwości porównania otrzymanych wyników. W związku z tym w niniejszej analizie klinicznej wyniki z publikacji Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011, będącej fazą przedłużoną, analizowano łącznie. Natomiast wyniki badania Dubiel 2018 analizowano oddzielnie.



## 4.2.2 Analiza skuteczności somatropiny w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Ze względu na heterogeniczność badań nie przedstawiono porównania ilościowego, a jedynie porównanie jakościowe. Wskazuje ono na wyższą skuteczności terapii lekiem Genotropin® w porównaniu do placebo.

### 4.2.2.1 Jakość życia

Jakość życia pacjentów oceniana była przy pomocy następujących kwestionariuszy: HSCL-58, AGHDA, SF-36, SWLS, PHQ-9 oraz jedenastego pytania z formularza KIMS PLSF. W badaniu Bollerslev 2005 wykorzystano kwestionariusze: HSCL-58, SF-36 i AGHDA. W fazie przedłużonej Jorgensen 2011 użyto tych samych kwestionariuszy i dodatkowo 11 pytania z formularza KIMS PLSF. Tylko kwestionariusz SF-36 wykorzystany był we wszystkich trzech badaniach, ale w różnych domenach. Ponadto w badaniu Dubiel 2018 użyto kwestionariusza SWLS i PHQ-9. Opis poszczególnych kwestionariuszy został przedstawiony w podrozdziale 4.2.1.5 w Tab. 20.

W badaniu Bollerslev 2005 nie podano wartości liczbowych dotyczących wyników kwestionariusza HSCL-58. W badaniu tym zaznaczono, że jakość życia u większości pacjentów nie pogorszyła się w porównaniu do średnich wartości wyjściowych. Po dziewięciu miesiącach leczenia hormonem wzrostu, jakość życia pacjentów nie różniła się znacząco od pacjentów z grupy placebo. Osiągane przez pacjentów wyniki powyżej mediany sumy punktów 78 pokazały, że nastąpiła wyraźna poprawa wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn w odniesieniu do danych światowych ( $p = 0,033$ ) oraz w domenach tj. somatyzacja ( $p = 0,026$ ), strach ( $p = 0,003$ ) i napięcie ( $p = 0,016$ ). W badaniu Jorgensen 2011 zmiana średniej wartości punktacji kwestionariusza HSCL-58 podana została jako różnica średnich wartości zarejestrowanych dla wyjściowej charakterystyki populacji z badania Bollerslev 2005 i po 42 miesiącach od stosowania badanej interwencji. Wyniki w postaci zmian średnich, zarówno sumy wszystkich punktów jak i każdej domeny świadczą o lepszej jakości życia po stosowanej interwencji. Wynikami istotnymi statystycznie była zmiana średniej sumy punktów HSCL-56 ( $p = 0,03$ ) oraz zmiana wyników punktów w domenie depresji ( $p = 0,05$ ) tego kwestionariusza. Dla pozostałych domen różnica była nieistotna statystycznie.

W badaniu Bollerslev 2005 nie podano wartości liczbowych dotyczących wyników kwestionariusza AGHDA. W badaniu tym zaznaczono, że jakość życia u większości pacjentów nie pogorszyła się w porównaniu do średnich wartości wyjściowych. Po dziewięciu miesiącach leczenia hormonem wzrostu, jakość życia pacjentów nie różniła się znacząco od pacjentów z grupy placebo. W fazie przedłużonej Jorgensen 2011 zmiana średniej wartości punktów z kwestionariusza AGHDA podana została jako różnica średnich wartości zarejestrowanych dla wyjściowej charakterystyki populacji z badania Bollerslev 2005 i po 42 miesiącach od stosowania badanej interwencji. Ujemna zmiana średniej wartości punktów wskazuje na poprawę jakości życia, wynik ten jest istotny statystycznie ( $p = 0,03$ ).

W badaniu Bollerslev 2005 nie podano wartości liczbowych dotyczących wyników kwestionariusza SF-36. W badaniu tym zaznaczono, że jakość życia u większości pacjentów nie pogorszyła się w porównaniu do średnich wartości wyjściowych. Po dziewięciu miesiącach leczenia hormonem wzrostu, jakość życia pacjentów nie różniła się znacząco od pacjentów z grupy placebo. W fazie przedłużonej Jorgensen 2011 zmiana wartości punktów z kwestionariusza SF-36 w domenie witalności podana została jako różnica wartości zarejestrowanych dla wyjściowej charakterystyki populacji z publikacji Bollerslev 2005 i po 42 miesiącach od stosowania badanej interwencji. Dodatnia zmiana wartości punktów wskazywała na poprawę

jakości życia i była to zmiana istotna statystycznie ( $p = 0,005$ ). W badaniu Dubiel 2018 zaprezentowano wyniki w postaci średniej wartości punktów po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Kwestionariusz SF-36 wykorzystano w domenie zdrowia fizycznego i psychicznego. Po 6 i 12 miesiącach różnica pomiędzy wartościami punktów dla grupy przyjmującej hormon wzrostu i grupy przyjmującej placebo, w domenie zdrowia fizycznego, nie była istotna statystycznie. Porównując wyniki zarejestrowane po 6 i 12 miesiącach, zmiana zachodziła w stronę wyższych wartości, czyli w kierunku lepszej jakości życia. Zmiany w stronę wyższych wartości były bardziej zauważalne dla grupy przyjmującej hormon wzrostu w porównaniu do placebo. Średnia suma punktów z kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia psychicznego, zarejestrowana po 6 miesiącach nie była istotna statystycznie.

Różnice wartości punktów zarejestrowane w skali SWLS w badaniu Dubiel 2018 dla grupy przyjmującej aktywne leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniu do placebo, ani po 6, ani po 12 miesiącach leczenia. Wyższe wartości punktów, wskazujące na lepsze zadowolenie z życia zarejestrowane zostały dla grupy przyjmującej hormon wzrostu, zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach.

Różnice w wynikach zarejestrowanych w skali PHQ-9 w badaniu Dubiel 2018 dla grupy przyjmującej aktywne leczenie nie były istotne statystycznie w porównaniu do placebo, ani po 6, ani po 12 miesiącach leczenia. Niższe wartości punktów, wskazujące na niższy stopień depresji, zarejestrowane zostały dla grupy przyjmującej aktywne leczenie po czasie 6 miesięcy od jego rozpoczęcia. Zmiana w okresie kolejnych 6 miesięcy była niewielka, ale zachodziła w stronę niższych wartości.

W badaniu Jorgensen 2011 zmiana średniej wartości punktów z 11 pytań kwestionariusza KIMS PLSF zachodziła w kierunku wartości dodatnich, co oznacza poprawę jakości życia i zmiana ta była istotna statystycznie ( $p = 0,05$ ).

Dokładne wyniki dotyczące jakości życia pacjentów leczonych hormonem wzrostu przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: jakość życia.

Kwestionariusz	Bollerslev 2005			p-value	Jorgensen 2011			p-value	Dubiel 2018						p-value	
	rhGH				rhGH				rhGH			Place bo				
	Średnia	SD	N		Średnia	SD	N		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
HSCI-58	Suma, zmiana	bd	bd	49	bd	-7,4	22,4	39	0,03	-	-	-	-	-	-	-
	Niepokój, zmiana	bd	bd	49	bd	-0,9	3,4	39	0,12	-	-	-	-	-	-	-
	Poznawcze, zmiana	bd	bd	49	bd	-1,1	4,1	39	0,09	-	-	-	-	-	-	-
	Depresja, zmiana	bd	bd	49	bd	-1,8	5,8	39	0,05	-	-	-	-	-	-	-
	Czułość, zmiana	bd	bd	49	bd	-0,9	2,7	39	0,07	-	-	-	-	-	-	-
	Somatyzacja, zmiana	bd	bd	49	bd	-1,6	6	39	0,17	-	-	-	-	-	-	-
	Strach, zmiana	bd	bd	49	bd	-1,1	5	39	0,1	-	-	-	-	-	-	-
	Poczucie niższości, zmiana	bd	bd	49	bd	-0,5	1,6	39	0,11	-	-	-	-	-	-	-
	Napięcie, zmiana	bd	bd	49	bd	-0,4	1	39	0,06	-	-	-	-	-	-	-
AGHDA, zmiana	-	-	-	49	-2,3	6,0	37	0,03	-	-	-	-	-	-	-	
SF-36	Witalność, zmiana	bd	bd	49	bd	9,1	18,4	37	0,05	-	-	-	-	-	-	-
	Zdrowie fizyczne	6 miesięcy														
		274,6	50,1	20	258,3	65,4	20	0,74								
	12 miesięcy															
	287,8	33,8	16	268,1	27,6	18	0,08									
	Zdrowie psychiczne	6 miesięcy														
260,3		55,4	20	231,3	52,8	20	0,10									
12 miesięcy																
244,9		59,2	16	246,4	36,3	18	0,54									
SWLS	6 miesięcy															
	22,2	10,2	20	20,3	9	20	0,56									
	12 miesięcy															
23,4	8,5	16	22,1	8	18	0,58										

Kwestionariusz	Bollerslev 2005			p-value	Jorgensen 2011			p-value	Dubiel 2018						p-value
	rhGH				rhGH				rhGH			Place bo			
	Średnia	SD	N		Średnia	SD	N		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
PHQ-9	-	-	-	-	-	-	-	-	6 miesięcy						
									6,5	7,5	20	13,2	26,7	20	0,85
							12 miesięcy								
									6,2	7,4	16	3,4	4,2	18	0,54
KIMS pytanie 11, zmiana	-	-	-	-	0,9	2,8	37	0,05	-	-	-	-	-	-	-

#### 4.2.2.2 Niezależność funkcjonalna

W badaniu Dubiel 2018 dokonano pomiaru zmian niezależności funkcjonalnej (FIM) między początkiem badania, a ukończeniem 6 i 12 miesiąca leczenia. Niezależność funkcjonalną mierzono w zakresie funkcji motorycznych, kognitywnych oraz oszacowano całkowity wynik z pomiaru. Wyższe wyniki wskazują na większą niezależność funkcjonalną pacjenta (szczegóły przedstawione zostały w Tab. 20).

Dodatknie zmiany sumarycznego wyniku ( $p = 0,02$ ), punktów w zakresie funkcji motorycznych ( $p = 0,02$ ) i kognitywnych ( $p = 0,02$ ) zarejestrowane po czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia były większe dla grupy przyjmującej aktywne leczenie w porównaniu do placebo i różnice te były istotne statystycznie. Natomiast dodatnie zmiany zarejestrowane po 12 miesiącach były istotne statystycznie w odniesieniu do placebo, ale tylko dla sumy punktów ( $p = 0,01$ ) oraz dla punktów w zakresie funkcji motorycznych ( $p = 0,02$ ). Istotne statystycznie różnice w pomiarach FIM motorycznej oraz całkowitej zmiany należy jednak interpretować z ostrożnością z racji tego, że na początku badania obserwowano znacząco mniejszą wartość FIM motorycznej u pacjentów w grupie leczonej w porównaniu do placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: FIM.

FIM	rhGH			Placebo			Czas obserwacji [miesiące]	p-value
	Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
Motoryczne, zmiana	80,1	18,9	20	63,5	22,6	20	6	0,02
	83,7	18,6	16	66,8	21,2	18	12	0,02
Kognitywne, zmiana	24,7	6,0	20	20,1	7,4	20	6	0,02
	24,9	5,6	16	20,8	6,0	18	12	0,05
Całkowite, zmiana	104,8	20,8	20	83,6	27,7	20	6	0,02
	108,6	20,9	16	87,6	24,9	18	12	0,01

#### 4.2.2.3 Funkcjonowanie ogólne, funkcje poznawcze i reakcje emocjonalne

W badaniu Dubiel 2018 badano funkcje globalne, poznawcze oraz reakcje emocjonalne pacjentów cierpiących na deficyt hormonu wzrostu po TBI. Szczegóły dotyczące zastosowanych skali znajdują się w podrozdziale 4.2.1.5 w Tab. 20. Pomiarów dokonano po 6 i 12 miesiącu od momentu rozpoczęcia leczenia.

W celu zbadania funkcjonowania ogólnego pacjentów, zastosowano:

- skalę oceny niepełnosprawności (DRS) oraz
- rozszerzoną skalę Glasgow Outcome Score-Extended (GOSE) służącą do określenia stopnia uszkodzenia mózgu po TBI.

W celu zbadania funkcji kognitywnych zastosowano:

- Galvestion Orientation Assessment Test (GOAT), miarę służącą do oceny uwagi i orientacji pacjenta w celu ustalenia czy pacjent wyzdrowiał z amnezji pourazowej po TBI,
- Kalifornijski Test Ucznienia się Językowego (CVLT), służący do pomiaru zdolności uczenia się i zapamiętywania materiału niewerbalnego,

- Trail Making Test (TMT), neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę zadań, składający się z części: A i B oraz
- Test Stowarzyszenia Kontrolowanego Słowa Ustnego (COWA), sprawdzający płynność językową.

W celu zbadania reakcji emocjonalnych pacjentów zastosowano:

- Skalę oceny stopnia zmęczenia (FSS),
- Brief Symptom Inventory (BSI), skalę oceniającą stres i zaburzenia psychiczne oraz
- Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire (RPQ), kwestionariusz dot. oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI.

Analizując wyniki z poszczególnych testów i kwestionariuszy dotyczących oceny funkcjonowania ogólnego, funkcji poznawczych i reakcji emocjonalnych w żadnym z nich nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencyjną, a placebo zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach leczenia.

Wyniki dla punktów końcowych po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęciu leczenia przedstawiono w Tab. 23. Żadna zmiana punktów dla poszczególnych kwestionariuszy nie była istotna statystycznie w odniesieniu do placebo.

W badaniu Dubiel 2018 zastosowana skala GOSE posłużyła do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI. Wersja rozszerzona wyskalowana została na 8 punktów (kolejno od 1 do 8: śmierć, stan wegetatywny, niższa ciężka niepełnosprawność, wyższa cięższa niepełnosprawność, niższa niepełnosprawność umiarkowana, wyższa niepełnosprawność umiarkowana, niższy dobry powrót do zdrowia, wyższy dobry powrót do zdrowia). Wyniki kwestionariusza interpretowano w następujący sposób: 3-4 pkt. - ciężka niepełnosprawność, 5-6 pkt. - niepełnosprawność umiarkowana, 7-8 pkt. - powrót do zdrowia. W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki po 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia badania. Różnice pomiędzy grupą badaną, a placebo nie były istotne, zarówno po 6 miesiącach ( $p = 0,72$ ), jak i po 12 miesiącach leczenia ( $p = 0,52$ ). Porównując wyniki po 6 i 12 miesiącach w grupie przyjmującej hormon wzrostu należy zauważyć spadek liczby osób z ciężką niepełnosprawnością o 15%, wzrost o 10% liczby osób z umiarkowaną niepełnosprawnością i wzrost o 5% liczby osób powracających do zdrowia. Natomiast w grupie placebo obserwowany jest wzrost o 2,2% liczby osób z ciężką niepełnosprawnością i przez to jednocześnie spadek liczby osób z niepełnosprawnością umiarkowaną.

**Tab. 23. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: funkcje globalne, poznawcze i reakcje emocjonalne.**

Test/Kwestionariusz	rhGH			Placebo			Czas obserwacji [miesiące]	p-value
	Średnia/mediana	SD/[IQR]	N	Średnia/mediana	SD/[IQR]	N		
DRS	2,0	[0,0; 4,5]	20	1	[0,0; 3,5]	20	6	0,59
	0,5	[0,0; 3,0]	16	0,0	[0,0; 4,0]	18	12	0,73
GOAT	98,5	[92,5; 100]	20	99,5	[89,0; 100]	20	6	1,0
	99,5	[91; 100]	16	100,0	[87,0; 100]	18	12	0,9
CVLT, punkty	38,0	[32,0; 59,0]	20	42	[32,0; 55,0]	20	6	0,81
	41,0	[28,5; 62,0]	16	47,0	[41,0; 59,0]	18	12	0,37
TMT A, punkty	39,5	[19,5; 53,5]	20	43	[40,0; 50,0]	20	6	0,34
	47,0	[26,0; 56,0]	16	51,0	[44,0; 55,0]	18	12	0,56
TMT B, punkty	47,0	[29,5; 53,5]	20	47	[35,0; 56,0]	20	6	0,46
	50,0	[35,0; 62,0]	16	54,0	[48,0; 62,0]	18	12	0,38
COW A, punkty	31,0	[24,5; 45,4]	20	36	[33,0; 42,0]	20	6	0,26
	33,0	[22,0; 47,0]	16	38,0	[34,0; 49,0]	18	12	0,3
FSS	23,6	13,0	20	29,5	16,6	20	6	0,27
	24,3	13,8	16	26,5	14,6	18	12	0,54
BSI, punkty	51,6	[46,9; 59,6]	20	48,8	[43,0; 58,6]	20	6	0,89
	56,6	[44,8; 63,0]	16	49,6	[47,9; 56,6]	18	12	0,82
PRQ	15,2	15,0	20	13,6	13	20	6	0,78
	11,1	9,9	16	11,1	11,5	18	12	0,86

**Tab. 24. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: GOSE.**

Punkty	rhGH			Placebo			p-value
	n	N	%	n	N	%	
Czas obserwacji: 6 miesięcy							
3,4	8	20	40	4	20	20	0,72
5,6	3	20	15	6	20	30	
7,8	9	20	45	10	20	50	
Czas obserwacji: 12 miesięcy							
3,4	4	16	25,0	4	18	22,2	0,59
5,6	4	16	25,0	5	18	27,8	
7,8	8	16	50,0	9	18	50,0	

#### 4.2.2.4 Skład kości

W badaniu Jorgensen 2011 jako punkt końcowy badano: gęstość mineralną kości (BMD), skład mineralny kości (BMC) oraz aspirację szpiku kostnego (BMA). Wymienione punkty końcowe rejestrowano dla kręgu lędźwiowego, kości udowej i całego ciała. Dane przedstawiono w postaci zmian procentowych w odniesieniu do wartości zarejestrowanych na początku badania.

BMC, BMD i BMA zarówno dla całego ciała jak i dla kręgu lędźwiowego wzrastały w czasie trwania badania (zmiany istotne statystycznie). Istotny wzrost w zakresie kości udowej odnotowano w 42 miesiącu leczenia hormonem wzrostu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 25.

**Tab. 25. Skuteczność somatropiny: skład kości.**

Punkt końcowy	rhGH				p-value
	Czas	Wskaźnik Z-score*, początkowy/zmiana %, średnia	SD	N	
BMD kręgu lędźwiowego	Początkowy	-0,2	1,5	39	-
	9 miesiąc	1,7	4,5	39	<0,05
	18 miesiąc	1,37	7,0	39	-
	42 miesiąc	5,4	9,4	36	<0,01
BMD kości udowej	Początkowy	-0,2	1,1	39	-
	9 miesiąc	0,7	2,7	39	-
	18 miesiąc	0,38	3,6	39	-
	42 miesiąc	3,3	5,7	36	<0,01
BMD całego ciała	Początkowy	0,6	1,3	39	-
	9 miesiąc	1,6	3,2	39	<0,01
	18 miesiąc	1,4	3,7	39	<0,05
	42 miesiąc	2,4	5,3	36	<0,01
BMC kręgu lędźwiowego	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	2,3	6,5	39	<0,05
	18 miesiąc	2,4	9,4	39	-
	42 miesiąc	7,7	12	36	<0,01
BMC kości udowej	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	0,9	3,5	39	-
	18 miesiąc	0,6	4,7	39	-
	42 miesiąc	3,9	7,3	36	<0,01
BMC całego ciała	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	2,3	4,2	39	<0,01
	18 miesiąc	2,8	5,8	39	<0,01
	42 miesiąc	4,9	7,8	36	<0,01
BWA kręgu lędźwiowego	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	0,5	0,1	39	-
	18 miesiąc	0,9	4,4	39	-
	42 miesiąc	1,6	3,5	36	<0,01
BWA kości udowej	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	0,2	1,9	39	-
	18 miesiąc	0,2	2,3	39	-
	42 miesiąc	0,5	3,5	36	-
BWA całego ciała	Początkowy	-	-	39	-
	9 miesiąc	0,4	2,9	39	-
	18 miesiąc	1,2	4,8	39	-
	42 miesiąc	2,2	4,8	36	<0,01

\*Wskaźnik Z-score dla BMD całego ciała dostępny był tylko dla 28 pacjentów.



#### 4.2.2.5 Markery tworzenia i resorpcji kości

W badaniu Jorgensen 2011 odnotowywano zmiany w poziomie markerów tworzenia (PINP, osteokalcyna) i resorpcji kości (NTx) w czasie 42 miesięcy leczenia hormonem wzrostu. Leczenie spowodowało wzrost markerów zarówno formacji jak i resorpcji kości do 18 miesiąca leczenia, a następnie spadek odnotowany w 42 miesiącu. Zmiany te były istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Skuteczność somatropiny: markery tworzenia i resorpcji kości.

Badanie	Marker tworzenie/resorpcji kości	Czas obserwacji	rhGH		p-value
			Średnia	N	
Jorgensen 2011	PINP [µg/L]	Początkowy	40,2	39	<0,001
		9 miesiąc	88,4	39	
		18 miesiąc	103,3	39	
		42 miesiąc	67,8	36	
Jorgensen 2011	Osteokalcyna [nM]	Początkowy	3,8	39	<0,001
		9 miesiąc	6,5	39	
		18 miesiąc	10,5	39	
		42 miesiąc	7,3	36	
Jorgensen 2011	NTx [µg/L]	Początkowy	14,8	39	<0,001
		9 miesiąc	25,2	39	
		18 miesiąc	32,4	39	
		42 miesiąc	19,6	36	

#### 4.2.2.6 Skład i masa ciała

W badaniu Bollerslev 2005 i jego fazie przedłużonej Jorgensen 2011 analizowano beztłuszczową masę ciała (LBM) oraz masę tkanki tłuszczowej (BMF). Beztłuszczowa masa ciała znacząco rosła w czasie obserwacji w każdym z badań. W przypadku masy tkanki tłuszczowej obserwowano istotną statystycznie redukcję. Wartości zmian do 9 miesiąca obserwacji nieco różniły się dla obu publikacji, co wynikało ze zmniejszonej liczby populacji w fazie przedłużonej badania randomizowanego. W Badaniu Jorgensen 2011 obserwowano również niewielką nieistotną statystycznie zmianę masy ciała w ciągu 42 miesięcy obserwacji. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Skuteczność somatropiny: markery tworzenia i resorpcji kości.**

Badanie	Punkt końcowy	rhGH				p-value
		Czas	Średnia	SD	N	
Bollerslev 2005	LBM [kg], zmiana	9 miesiąc	+1,8	2,8	49	0,0001
Jorgensen 2011	LBM [kg]	Początkowy	52,30	12,55	39	<0,001
		9 miesiąc	54,20	13,03	39	
		18 miesiąc	54,34	12,6	39	
		42 miesiąc	53,81	12,45	36	
Bollerslev 2005	BWF [kg], zmiana	9 miesiąc	-1,9	2,9	49	0,0001
Jorgensen 2011	BWF [kg]	Początkowy	26,33	8,48	39	0,01
		9 miesiąc	23,92	9,42	39	
		18 miesiąc	24,06	9,59	39	
		42 miesiąc	23,18	8,64	36	
Jorgensen 2011	Masa ciała [kg]	Początkowy	83,06	18,7	39	0,90
		9 miesiąc	82,27	19,25	39	
		18 miesiąc	82,43	19,19	39	
		42 miesiąc	81,59	17,55	36	

#### 4.2.2.7 Parametry biochemiczne krwi

Profil lipidowy pacjentów monitorowany był we wszystkich włączonych badaniach. Oceniano poziom cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*), cholesterolu HDL (ang. *high density lipoprotein*), LDL (ang. *low density lipoprotein*) i trójglicerydów (TG, ang. *triglycerides*).

Obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego w badaniu Bollerslev 2005 w ciągu 9 miesięcy obserwacji było zmianą istotną statystycznie ( $p = 0,004$ ) w odniesieniu do wyników zarejestrowanych dla placebo. W ciągu 42 miesięcy obserwacji w publikacji Jorgensen 2011 odnotowano nieistotny statystycznie spadek poziomu cholesterolu całkowitego. Podobnie w badaniu Dubiel 2018, zaobserwowano niewielkie, nieistotne statystycznie zmiany poziomu całkowitego cholesterolu.

Poziom cholesterolu HDL nie był monitorowany w badaniu Bollerslev 2005, natomiast w fazie przedłużonej zaprezentowano wyniki rejestrowane w trakcie 42 miesięcy terapii. Zaobserwowano znamienne ( $p < 0,001$ ) wzrost poziomu cholesterolu HDL w porównaniu do poziomu początkowego. W czasie trwania badania sześciu pacjentów rozpoczęło przyjmowanie leków zmniejszających poziom cholesterolu (np. statyny). Po wyłączeniu tych pacjentów z analizy wyników, zmiany również były znaczące statystycznie (zmiana HDL-C  $+0,21$  (0,28) mmol/L;  $p < 0,001$ ). Z kolei, w badaniu Dubiel 2018 prowadzonym przez 12 miesięcy nie odnotowano znamienego wzrostu poziomu HDL w odniesieniu do placebo.

W badaniach Bollerslev 2005 oraz Jorgensen 2011 odnotowano znamiennej redukcję poziomu cholesterolu LDL odpowiednio po 9 miesiącach terapii ( $p = 0,0002$ ) oraz po 42 miesiącach leczenia ( $p = 0,002$ ). W czasie badania sześciu pacjentów rozpoczęło przyjmowanie leków zmniejszających poziom cholesterolu (np. statyny). Po wyłączeniu tych pacjentów z analizy wyników, zmiany również były znaczące statystycznie (zmiana LDL-C  $-0,36$  (0,90) mmol/L;  $p = 0,04$ ). W badaniu Dubiel 2018 nie zarejestrowano istotnych zmian poziomu cholesterolu LDL w trakcie 12 miesięcy leczenia.

Znamienny ( $p = 0,01$ ) wzrost poziomu trójglicerydów raportowano jedynie u pacjentów z publikacji Bollerslev 2005 w czasie 9 miesięcy leczenia hormonem wzrostu. W pozostałych publikacjach nie zaobserwowano istotnych zmian poziomu trójglicerydów w trakcie terapii.

Dokładne wyniki dotyczące gospodarki lipidowej przedstawiono w Tab. 28.

We włączonych badaniach oceniano również takie parametry biochemiczne jak: poziom glukozy, insuliny, peptydu C, zawartość procentową hemoglobiny glikowanej (HbA1c), poziom wolnej frakcji tyroksyny (fT4) oraz IGF-1.

Istotny wzrost poziomu glukozy odnotowano jedynie u pacjentów w badaniu Bollerslev 2005 w czasie 9 miesięcy leczenia hormonem wzrostu ( $p = 0,02$ ). W pozostałych publikacjach zmiany poziomu glukozy były nieistotne statystycznie.

Poziom insuliny istotnie wzrósł w populacji z badania Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 (odpowiednio  $p < 0,02$  i  $p = 0,02$ ), natomiast w badaniu Dubiel 2018 nie obserwowano zmian do 6 miesiąca obserwacji. W 12 miesiącu obserwacji zaobserwowano znaczący wzrost poziomu insuliny ( $p = 0,04$ ). Zmiany zarejestrowane w badaniu Jorgensen 2011 zostały zanotowane u pacjentów, którzy nie chorowali na cukrzycę.

Poziom C-peptydu oceniany był jedynie w badaniu Jorgensen 2011. Istotne statystycznie zmiany w kierunku wyższych wartości ( $p = 0,02$ ) zachodziły u pacjentów, którzy nie chorowali na cukrzycę.

Procentowa zawartość hemoglobiny glikowanej wzrosła w populacji pacjentów z badania Bollerslev 2005. W przypadku fazy przedłużonej Jorgensen 2011, gdzie analizowano czas leczenia hormonem wzrostu przez 42 miesiące nie zaobserwowano takich zmian. Jeden pacjent przyjmował doustne leki na cukrzycę. W tym przypadku nie zaobserwowano zmian poziomu HbA1c.

Poziom wolnej frakcji tyroksyny (fT4) był oceniany w badaniu Dubiel 2018. W czasie 12 miesięcy terapii nie uległ on istotnej zmianie.

Dokładne wyniki dotyczące metabolizmu parametrów biochemicznych przedstawiono w Tab. 29.

Poziom IGF-1 monitorowany był we wszystkich włączonych badaniach. Monitorowanie poziomu tego parametru umożliwiło ustalenie odpowiedniego dawkowania hormonu wzrostu. Dawkowanie było dostosowywane tak, aby osiągnąć właściwy poziom IGF-1. Niski poziom tego parametru wskazuje na deficyt hormonu wzrostu po wykluczeniu innych czynników mogących powodować ten stan np. niedożywienie, choroba wątroby, zdekompensowana cukrzyca czy niedoczynność tarczycy.

W badaniu Bollerslev 2011 początkowy średni poziom IGF-1 w sposób znaczący różnił się dla kobiet i mężczyzn, przy czym wyższe wartości rejestrowane były u mężczyzn. W czasie 9 miesięcy leczenia poziom IGF-1 wzrósł do podobnego poziomu u kobiet i u mężczyzn, różnica bowiem była nieistotna statystycznie, co oznacza że dawkowanie hormonu wzrostu zostało odpowiednio ustalone. U dwóch kobiet finalna dawka hormonu wzrostu nie zwiększyła poziomu IGF-1 do oczekiwanej wartości.

W badaniu Jorgensen 2011 poziom IGF-1 osiągnął swoją docelową wartość, która w sposób istotny statystycznie różniła się od wartości zarejestrowanych na początku badania. Nie obserwowano różnic w poziomach IGF-1 wśród kobiet i mężczyzn.

W badaniu Dubiel 2018 znaczące statystycznie różnice w poziomie IGF-1 pomiędzy grupą przyjmującą aktywne leczenie, a grupą placebo pojawiały się w 3 i 6 miesiącu leczenia, ale nie po miesiącu od momentu rozpoczęcia terapii. Brak różnic po 1 miesiącu wynika z przyjęcia początkowej, niskiej dawki hormonu wzrostu. Natomiast, tak jak oczekiwano po 12 miesiącach leczenia obserwowano nieznaczące statystycznie różnice, ponieważ dawka hormonu wzrostu została już właściwie dobrana.

Schemat zmian poziomu IGF-1 w czasie przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 28. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: poziom lipidów.**

Badanie	Punkt końcowy	Czas obserwacji	rhGH			Placebo			p-value
			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Bollerslev 2005	TC [mmol/L], zmiana	9 miesiąc	-0,5*	b.d.	49	-	-	-	0,004
Jorgensen 2011	TC [nmol/L]	Początkowy	5,98	1,41	39	-	-	-	0,15
		9 miesiąc	5,33	1,08	39	-	-	-	
		18 miesiąc	5,27	1,06	39	-	-	-	
		42 miesiąc	5,77	1,21	36	-	-	-	
Dubiel 2018	TC [mg/dL]	Początkowy	172,9	41,0	20	176,6	40,2	20	0,76
		1 miesiąc	183,8	32,8	20	184,5	39,1	20	0,88
		3 miesiąc	188,2	43,9	20	177,9	36,9	20	0,35
		6 miesiąc	182,5	40,6	20	187,4	42,5	20	0,97
		12 miesiąc	186,6	42,5	16	184,2	32,5	18	0,74
Jorgensen 2011	HDL-C [nmol/L]	Początkowy	1,19	0,3	39	-	-	-	<0,001
		9 miesiąc	1,19	0,27	39	-	-	-	
		18 miesiąc	1,27	0,29	39	-	-	-	
		42 miesiąc	1,39	0,39	36	-	-	-	
Dubiel 2018	HDL [mg/dL]	Początkowy	39,9	11,7	20	37,7	10,2	20	0,84
		1 miesiąc	49,3	13	20	43,3	10,5	20	0,13
		3 miesiąc	48,3	13,3	20	42,2	9,5	20	0,2
		6 miesiąc	47,3	10,6	20	44,4	8,6	20	0,45
		12 miesiąc	48,9	14,8	16	41,3	13,9	18	0,23
Bollerslev 2005	LDL [mmol/L], zmiana	9 miesiąc	-0,47*	b.d.	49	-	-	-	0,0002
Jorgensen 2011	LDL-C [nmol/L]	Początkowy	4,02	1,34	39	-	-	-	0,002
		9 miesiąc	3,25	1,01	39	-	-	-	
		18 miesiąc	3,16	0,9	39	-	-	-	
		42 miesiąc	3,46	1	36	-	-	-	
Dubiel 2018	LDL [mg/dL]	Początkowy	108,1	33,3	20	109,7	29,6	20	0,54
		1 miesiąc	109,9	26,8	20	112,7	33,7	20	0,66
		3 miesiąc	110,2	35,1	20	100,6	31	20	0,35
		6 miesiąc	108,9	34,9	20	102,4	40,2	20	0,46
		12 miesiąc	108,9	32,2	16	109,9	35	18	0,93
Bollerslev 2005	TG [mmol/L], zmiana	9 miesiąc	+0,4*	b.d.	49	-	-	-	0,01
Jorgensen 2011	TG [nmol/L]	Początkowy	1,79	1,02	39	-	-	-	0,2
		9 miesiąc	1,91	1,01	39	-	-	-	
		18 miesiąc	1,83	0,88	39	-	-	-	
		42 miesiąc	1,79	1,07	36	-	-	-	
Dubiel 2018	TG [mg/dL]	Początkowy	127,5	64,1	20	147,3	67,3	20	0,23
		1 miesiąc	123,0	48,4	20	141,9	56	20	0,23
		3 miesiąc	150,7	100,9	20	175,6	91,9	20	0,29
		6 miesiąc	130,8	72,2	20	192,5	139,8	20	0,17
		12 miesiąc	143,8	82,5	16	164,9	80,2	18	0,38

\*zmiana w odniesieniu do placebo

**Tab. 29. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: parametry biochemiczne.**

Badanie	Punkt końcowy	Czas obserwacji	rhGH			Placebo			p-value
			Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Bollerslev 2005	Glukoza [nmol/L], zmiana	9 miesiąc	+0,49*	b.d.	49	-	-	-	0,02
Jorgensen 2011	Glukoza [nmol/L]	Początkowy	4,91	1,2	39	-	-	-	0,2
		9 miesiąc	5,36	1,98	39	-	-	-	
		18 miesiąc	5,06	1,15	39	-	-	-	
		42 miesiąc	5,05	1,88	36	-	-	-	
Dubiel 2018	Glukoza [mg/dL]	Początkowy	84,4	9,2	20	86,0	8,3	20	0,42
		1 miesiąc	69,7	25,3	20	80,0	16,2	20	0,27
		3 miesiąc	83,6	22,1	20	90,2	20,5	20	0,41
		6 miesiąc	88,7	15,8	20	84,5	10,3	20	0,25
		12 miesiąc	88,3	10,8	16	89,1	12,1	18	0,9
Bollerslev 2005	Insulina [pmol/L], zmiana	9 miesiąc	+33,7*	b.d.	49	-	-	-	<0,02
Jorgensen 2011	Insulina [pmol/L]	Początkowy	110,00	63,9	39	-	-	-	0,02
		9 miesiąc	123,80	6,9	39	-	-	-	
		18 miesiąc	138,40	66,2	39	-	-	-	
		42 miesiąc	159,00	186,5	36	-	-	-	
Dubiel 2018	Insulina [uIU/mL]	Początkowy	3,2	3,1	20	7,1	9,5	20	0,21
		1 miesiąc	5,9	9,9	20	5,4	5,9	20	0,34
		3 miesiąc	11,9	20	20	11,1	14,7	20	0,44
		6 miesiąc	9,8	15,1	20	8,4	8,9	20	0,38
		12 miesiąc	7,3	12,9	16	16,9	16,9	18	0,04
Jorgensen 2011	C-peptyd [ng/mL]	Początkowy	2,07	1,3	39	-	-	-	0,02
		9 miesiąc	2,17	1,13	39	-	-	-	
		18 miesiąc	2,81	1,21	39	-	-	-	
		42 miesiąc	2,83	2,31	36	-	-	-	
Bollerslev 2005	HbA1C, %, zmiana	9 miesiąc	+0,14		49	-	-	-	0,05
Jorgensen 2011	HbA1C, %	Początkowy	5,58	0,72	39	-	-	-	0,89
		9 miesiąc	6,01	1,15	39	-	-	-	
		18 miesiąc	5,51	0,81	39	-	-	-	
		42 miesiąc	5,60	0,95	36	-	-	-	
Dubiel 2018	fT4 [ng/dL]	Początkowy	1,6	2,1	20	1,1	0,3	20	0,89
		1 miesiąc	1,4	1,6	20	1,1	0,3	20	0,99
		3 miesiąc	1,7	2,2	20	1,1	0,2	20	0,33
		6 miesiąc	1,9	2,3	20	1,2	0,2	20	0,9
		12 miesiąc	1,2	0,2	16	1,2	0,2	18	0,86

\*zmiana w odniesieniu do placebo

**Tab. 30. Porównanie skuteczności dostosowywania dawek rhGH na podstawie poziomu IGF-1.**

ID	IGF-1, jednostka	Czas obserwacji	Płeć	rhGH			Placebo			p-value
				Średnia/mediana	SD/ [IQR]	N	Średnia/mediana	SD/ [IQR]	N	
Bolterjew 2005	µg/L	Początkowy	K	68	41	29	-	-	-	<0,04*
			M	95	33	29	-	-	-	
		9 miesiąc	K	186	70	20	-	-	-	ns*
			M	217	65	28	-	-	-	
Jorgensen 2011	nmol/L	b.d.	K i M	bd	bd	bd	-	-	-	<0,001**
		42 miesiąc	K i M	21,3	9,4	36	-	-	-	
Dubiel 2018	ng/mL	Początkowy	K i M	218,5	[147,0; 263,5]	20	194,0	[151,0; 279,0]	20	0,911
		1 miesiąc	K i M	272,5	[212,5; 534,0]	20	246,0	[197,0; 312,0]	20	0,337
		3 miesiąc	K i M	282,0	[183,0; 377,0]	20	213,0	[158,0; 259,0]	20	0,035
		6 miesiąc	K i M	245,5	[203,5; 321,5]	20	173,0	[145,0; 237,0]	20	0,005
		12 miesiąc	K i M	185,5	[143,0; 252,0]	16	172,5	[148,0; 222,0]	18	0,836

ns - nieistotnie statystycznie

\*w odniesieniu mężczyzn do kobiet

\*\*w odniesieniu do wartości początkowej

#### 4.2.2.8 Wydolność wysiłkowa i siła mięśni nóg

W badaniu Bollerslev 2005 ocenianymi punktami końcowymi były: wydolność wysiłkowa i siła mięśni nóg. Testy wydolności wysiłkowej, mierzone jako  $VO_2\max$ , czyli maksymalny pobór tlenu w warunkach maksymalnego wysiłku oraz czas do momentu wyczerpania organizmu podczas chodzenia lub biegania na bieżni, oceniane były u 28 pacjentów. Siła mięśni prostownika kolana, mierzona poprzez pomiar siły rozciągania kolana w jego izokinetycznych rozszerzeniach rejestrowana była u 35 pacjentów.

Maksymalny pobór tlenu istotnie statystycznie wzrósł u grupy pacjentów przyjmujących hormon wzrostu w odniesieniu do placebo w wartości bezwzględnej (l/min, 6%,  $p = 0,01$ ) oraz względem masy ciała (ml/kg·min, 9%,  $p = 0,004$ ). Odnotowano również trend w kierunku wydłużenia momentu do wyczerpania organizmu o 0,6 minuty tj. o 7% ( $p = 0,07$ ). Tętno, szybkość oddychania, stosunek wymiany oddechowej, odczuwany wysiłek i stężenie mleczanu w momencie maksymalnego wysiłku organizmu nie zmieniły się istotnie statystycznie w okresie leczenia (dane liczbowe nie zostały zaprezentowane). Maksymalny moment obrotowy prostownika kolana wyniósł  $178,5 \pm 62,8$  Nm przed i  $176,3 \pm 62,0$  Nm po zakończeniu leczenia hormonem wzrostu (zmiana nie znacząca statystycznie). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 31).

**Tab. 31. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: wydolność wysiłkowa i siła mięśni nóg.**

Badanie	Punkt końcowy	rhGH			p-value
		Średnia	SD	N	
Bollerslev 2005	$VO_2\max$ [l/min], zmiana %	6	bd	28	0,01*
	$VO_2\max$ [ml/kg·min], zmiana %	9	bd	28	0,004*
	Wytrzymałość [min], zmiana	0,6	bd	28	0,07*
	Maksymalny moment obrotowy prostownika kolana [Nm]	176,3	62,0	35	ns**

\*w odniesieniu do placebo, \*\*w odniesieniu do danych początkowych, ns- nie znaczący statystycznie



### 4.2.3 Bezpieczeństwo somatropiny w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo terapii somatropiną w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu oceniano na podstawie porównania bezpośredniego z placebo w badaniu Dubiel 2018. Analizę bezpieczeństwa somatropiny w badaniu randomizowanym Bollerslev 2005 i jego fazie przedłużonej Jorgensen 2011 przeprowadzono na podstawie oceny zmian parametrów biochemicznych i raportowanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Bollerslev 2005 parametry bezpieczeństwa dotyczyły poziomu insuliny, glukozy oraz zawartości procentowej hemoglobiny glikowanej, które wzrosły w trakcie leczenia w sposób istotny statystycznie (podrozdział 4.2.2.7). Podczas tej analizy nie zaobserwowano różnic w leczeniu kobiet i mężczyzn. Liczba efektów niepożądanych, zmian w witalności i sprawności fizycznej były podobne w obu okresach leczenia (leczenie hormonem wzrostu w ciągu pierwszych 9 miesięcy badania i kolejnych 9 miesięcy po 4 miesiącach potrzebnych na wymycie leku z ustroju). Parametry te sprawdzane były przed rozpoczęciem leczenia i na każdej comiesięcznej wizycie pacjenta we wszystkich okresach leczenia (łącznie 10 wizyt w jednym okresie leczenia).

W fazie przedłużonej Jorgensen 2011 pięciu pacjentów wycofało się z leczenia, w tym jeden ze względu na zdiagnozowanie u niego drobnokomórkowego raka płuc po 43 miesiącach od rozpoczęcia badania, pozostałych 4 pacjentów nie podjęto się dalszego leczenia ze względu na poczucie braku efektu leczenia. Jeden z pacjentów przeszedł operację wycięcia nowotworu skóry. Dwóch pacjentów było hospitalizowanych z powodu zapalenia opon mózgowych, jeden z tych pacjentów miał udar mózgu. Oboje pacjentów wyzdrowiało i kontynuowali oni leczenie hormonem wzrostu. Dwóch pacjentów miało operację przysadki z powodu wzrostu gruczolaków, ale oboje kontynuowali terapię somatropiną. Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi nie zmieniało się w czasie badania. Jednak trzech pacjentów przyjmowało przepisany lek na nadciśnienie, w tym dwóch pacjentów przyjmowało podwyższone dawki tego leku. Trzem pacjentom przepisane zostały różne leki (tj. beta-bloker, bloker kanału wapniowego i/lub inhibitor ACE) na choroby serca (jeden z pacjentów miał migotanie przedsionków, dwóch pacjentów miało objawową dusznicę bolesną). Nie zaobserwowano żadnych zmian w parametrach hematologicznych. Nie zaobserwowano niekorzystnych zmian związanych z enzymami wątrobowymi, poziomem kreatyniny w surowicy czy poziomem elektrolitów. W czasie początkowego zwiększania dawki hormonu wzrostu u niektórych pacjentów wystąpiły skutki uboczne takie jak obrzęk, bóle mięśni i bóle stawów, jednak wszystkie te dolegliwości były tymczasowe.

W badaniu Dubiel 2018 nie zaobserwowano różnic w poziomach parametrów biochemicznych między grupą przyjmującą aktywne leczenie a placebo, tak jak opisano to w podrozdziale 4.2.2.7. Zdarzenia niepożądane w grupie przyjmującej hormon wzrostu i w grupie placebo przedstawione zostały w Tab. 32 poniżej. Dwóch pacjentów z grupy rhGH i trzech z grupy placebo wycofało się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Nie było istotnych statystycznie różnic w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej aktywne leczenie w porównaniu do placebo.

**Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa somatropiny z placebo: zdarzenie niepożądane w badaniu Dubiel 2018.**

Zdarzenie niepożądane	rhGH			Placebo			p-value
	n	N	%	n	N	%	
nie raportowane	19	31	61,3	17	32	53,1	-
ból stawów	2	31	6,5	6	32	18,8	0,256
ból mięśni	1	31	3,2	6	32	18,8	0,104
ból głowy	1	31	3,2	3	32	9,4	0,613
planowana operacja	6	31	19,4	4	32	12,5	0,509
problemowy z moczem	0	31	0	3	32	9,4	0,238
ból pleców	1	31	3,2	0	32	0	0,492
złamane żebra i łopatka	0	31	0	1	32	3,1	1,0
siniaki w miejscu wstrzykiwania	1	31	3,2	0	32	0	0,492
sennaść	1	31	3,2	1	32	3,1	1,0
zawroty głowy	1	31	3,2	0	32	0	0,492
suchość w ustach	1	31	3,2	3	32	9,4	0,613
opuchlizna oczu	0	31	0	1	32	3,1	1,0
wzrost włosów	1	31	3,2	0	32	0	0,492
wypadanie włosów	0	31	0	1	32	3,1	1,0
przybieranie na wadze	0	31	0	1	32	3,1	1,0
drażliwość	0	31	0	1	32	3,1	1,0
drętwienie kończyn	0	31	0	1	32	3,1	1,0
obrzęk obwodowy	0	31	0	1	32	3,1	1,0
nagły atak	2	31	6,5	0	32	0	0,613

### 4.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 28.03.2019 przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa somatropiny.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie somatropiny.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania preparatu Genotropin®. Odnaleziono jedynie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania somatropiny pod postacią preparatu biopodobnego Omnitrope®. W dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczące leku Omnitrope® zamieszczono informacje dotyczące najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze somatropiny. Z informacji zamieszczonych w dokumencie EPAR preparatu Omnitrope® wynika, że u dorosłych często występują działania niepożądane związane z zatrzymaniem płynów, takie jak: obrzęk obwodowy (obrzęk, zwłaszcza kostek i stóp), parestezje (drętwienie lub mrowienie), bóle stawów i mięśni oraz sztywność kończyn. Ponadto produktu Omnitrope® nie wolno stosować, jeśli u pacjenta występuje aktywny guz lub ostra choroba zagrażająca życiu. (EPAR Omnitrope)

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Genotropin® znaleziono informacje, iż pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu cierpią z powodu zmniejszenia objętości płynów pozakomórkowych. Dlatego, po rozpoczęciu leczenia somatropiną następuje uzupełnienie płynów pozakomórkowych, a co za tym idzie u dorosłych pacjentów często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, np. obrzęki obwodowe, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów lub mięśni oraz parestezje. Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych zależy od wielkości stosowanej dawki i wieku pacjenta, a prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu. Ponadto raportowano inne działania niepożądane takie jak: wystąpienie cukrzycy typu drugiego, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi. Jednak częstotliwość występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych nie jest znana. (ChPL Genotropin®)

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie somatropiny.

## 4.4 Analiza efektywności praktycznej

### Stochholm 2017

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badanie efektywności praktycznej Stochholm 2017, w którym dokonano analizy danych 9 istniejących rejestrów dotyczących pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Wśród powyższych rejestrów 2 dotyczyły dorosłych, 4 dotyczyły dzieci, a 3 dotyczyły zarówno dzieci jak i dorosłych. W Tab. 33 przedstawiono charakterystykę rejestrów uwzględnionych w publikacji Stochholm 2017.

W sumie w 9 rejestrach zgromadzono informacje dotyczące ponad 234 000 pacjentów. W rejestrach dotyczących tylko dorosłych pacjentów zebrano informacje o ponad 26 673 pacjentach. W badaniu Stochholm 2017 analizowano dane dotyczące śmiertelności i ryzyka wystąpienia nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu drugiego wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, u których stosowano terapię hormonem wzrostu.

Celem przeglądu systematycznego Stochholm 2017 była ocena bezpieczeństwa długoterminowego stosowania GH pod względem śmiertelności, nowotworów, zdarzeń naczyniowo-mózgowych i cukrzycy.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pochodzące z dwóch rejestrów, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów: KIMS oraz HypoCSS. Nie analizowano wyników z rejestrów, które dotyczyły populacji dorosłych i dzieci ze względu na niewielki odsetek dorosłych uwzględnionych w tych rejestrach.

Analiza jednego z rejestrów (HypoCSS) wykazała brak istotnych różnic w umieralności między pacjentami z GHD leczonymi GH, a populacją ogólną. Dane pochodzące z drugiego rejestru (KIMS) wskazują na niewielki, znamienny wzrost ryzyka zgonu wśród pacjentów z niedoczynnością przysadki, którzy zostali poddani terapii GH w porównaniu do zdrowej populacji ogólnej. Jednak biorąc pod uwagę skumulowane dane nie obserwuje się znamiennego wzrostu ryzyka zgonu wśród pacjentów leczonych GH w porównaniu do populacji ogólnej.

Analiza danych z bazy HypoCSS nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia dowolnego nowotworu w populacji GHD przyjmującej GH. Analiza subpopulacji pacjentów poniżej 35 roku życia oraz pacjentów zdiagnozowanych w dzieciństwie wykazała zwiększony współczynnik zapadalności na nowotwory w tych grupach. Może to być spowodowane uwzględnieniem w tych grupach pacjentów, którzy w dzieciństwie przeżyli chorobę nowotworową. Na podstawie wyników z bazy KIMS wykazano, że pacjenci przyjmujący GH nie są narażeni na większe ryzyko nawrotu nowotworów wewnątrzczaszkowych.

Analiza danych z powyższych rejestrów wykazała, że podczas terapii GH nie występuje zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu drugiego lub progresji nietolerancji glukozy. Wyjątkiem jest analiza subpopulacji pacjentów z nadwagą oraz pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy przed rozpoczęciem leczenia GH.

Na podstawie dwóch rejestrów, w których uwzględniono ponad 26 000 pacjentów można zaobserwować, iż stosowanie GH skutecznie redukuje ryzyko zgonu i wystąpienia nowotworów. Ponadto stosownie GH jest bezpieczne w populacji pacjentów z GHD. Nie odnotowano zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu drugiego. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania GH wśród pacjentów obciążonych ryzykiem cukrzycy.

Tab. 33. Rejestry dotyczące terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu przedstawione w publikacji Stockholm 2017. (Stockholm 2017)

	Rejestr								
	ANSWER program	GeNeSIS	GHMonitor	HypoCSS	KIGS	KIMS	NCGS	NordiNet IOS	PATRO Children, PATRO Adults
Populacja	Dorośli i dzieci	Dzieci	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli	Dzieci	Dorośli i dzieci	Dorośli i dzieci
Liczba uwzględnionych pacjentów	13 681 dzieci i 468 dorosłych	22 929	1733	10 673	>83 000	>16 000	65 205	13 834 dzieci i 1837 dorosłych	3928 dzieci i 800 dorosłych
Okres zbierania danych	2002-2016	1999-2015	2003-2008	2002-2012	1987-2012	1994-2012	1985-2010	2006-2016	Bd

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Genotropin® w rzeczywistej praktyce klinicznej przeprowadzono na podstawie publikacji dotyczących rejestru KIMS. W rejestrze KIMS w latach 1994-2012 zebrano informacje dotyczące ponad 16 000 dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych preparatem Genotropin® lub nieleczonych hormonem wzrostu.

W procesie wyszukiwania odnaleziono 74 publikacje, w których analizowano dane pochodzące z rejestru KIMS. Do niniejszej analizy zakwalifikowano sześć z nich, w których oceniano istotne klinicznie punkty końcowe: Koltowska-Haggstrom 2006, Koltowska-Haggstrom 2009, Moock 2009, Gutierrez 2008, Schneider 2011 oraz Abs 2006. Autorzy trzech pierwszych publikacji z powyższej listy skupili się na ocenie jakości życia pacjentów z GHD leczonych GH w porównaniu do populacji ogólnej. W publikacjach Koltowska-Haggstrom 2006 oraz Moock 2009 dokonano analizy danych dostępnych w bazie KIMS, natomiast w publikacji Koltowska-Haggstrom 2009 wykonano przegląd dostępnych publikacji przygotowanych na podstawie informacji z rejestru KIMS. Pozostałe 3 publikacje dotyczą wpływu terapii GH wśród pacjentów z GHD na gospodarkę lipidową oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W publikacji Schneider 2011 wyznaczono 10-letnie ryzyko wystąpienia takich zdarzeń.

Dokładną listę zakwalifikowanych i odrzuconych publikacji dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w aneksach 8.7 oraz 8.8.

Poniżej przedstawiona zostanie charakterystyka każdej publikacji oraz jej wyniki.

### **Koltowska-Haggstrom 2006**

#### **Populacja**

Autorzy publikacji dokonali oceny wpływu długotrwałej terapii hormonem wzrostu na jakość życia wśród pacjentów cierpiących na niedoczynność przysadki z GHD. Oceny jakości życia dokonano za pomocą specyficznego dla GHD kwestionariusza *Quality of Life-Assessment for Growth Hormone Deficiency in Adults* (QoL-AGHDA). Kwestionariusz składa się z 25 pytań, na które można odpowiedzieć tak lub nie. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Skuteczność GH w poprawie jakości życia analizowano na podstawie danych 1686 pacjentów z bazy KIMS. Analiza skuteczności została wykonana w podgrupach uwzględniających państwo pochodzenia pacjentów (758 osób z Anglii i Walii, 247 osób z Holandii, 197 osób z Hiszpanii oraz 484 osób ze Szwecji). Porównania dokonano z ogólną jakością życia populacji danego państwa. Populacje włączone do poszczególnych podgrup były zrównoważone (z wyjątkiem populacji hiszpańskiej, w której odsetek mężczyzn był niższy o 10-13 punktów procentowych, a odsetek pacjentów z gruczolakiem przysadki niższy o 22-26 punktów procentowych).

**Tab. 34. Charakterystyka populacji włączonej do publikacji Koltowska-Haggstrom 2006.**

Państwo pochodzenia	Anglia lub Walia (N = 758)	Holandia (N = 247)	Hiszpania (N = 197)	Szwecja (N = 484)
Płeć męska, n (%)	363 (48)	123 (50)	75 (38)	247 (51)
Średni wiek, lata (SD)	48,5 (12,6)	48,2 (13,3)	45,0 (11,1)	51,4 (13,0)
GHD-CO, n (%)	57 (7)	25 (10)	21 (11)	31 (6)
GHD-AO, n (%)	704 (93)	222 (90)	176 (89)	453 (94)
Główny powód GHD, n (%)				
Gruczolak przysadki	510 (67)	156 (63)	81 (41)	314 (65)
Czaszkogardlak	62 (8)	22 (9)	19 (10)	33 (7)
Inne guzy przysadki lub podwzgórza	44 (6)	13 (5)	9 (5)	21 (4)
Inne guzy wewnątrzczaszkowe	24 (3)	7 (3)	4 (2)	3 (0,6)
Leczenie nowotworów złośliwych poza czaszką	10 (2)	5 (2)	0	1 (0,2)
Inne przyczyny nabytego GHD	85 (12)	35 (14)	69 (35)	65 (13)
Idiopatyczne GHD	23 (3)	9 (4)	15 (8)	37 (8)
Średni okres obserwacji, lata	3,2	3,4	2,5	4,5
Radioterapia z lub bez zabiegu chirurgicznego	396 (52)	109 (45)	49 (25)	175 (36)

## Wyniki

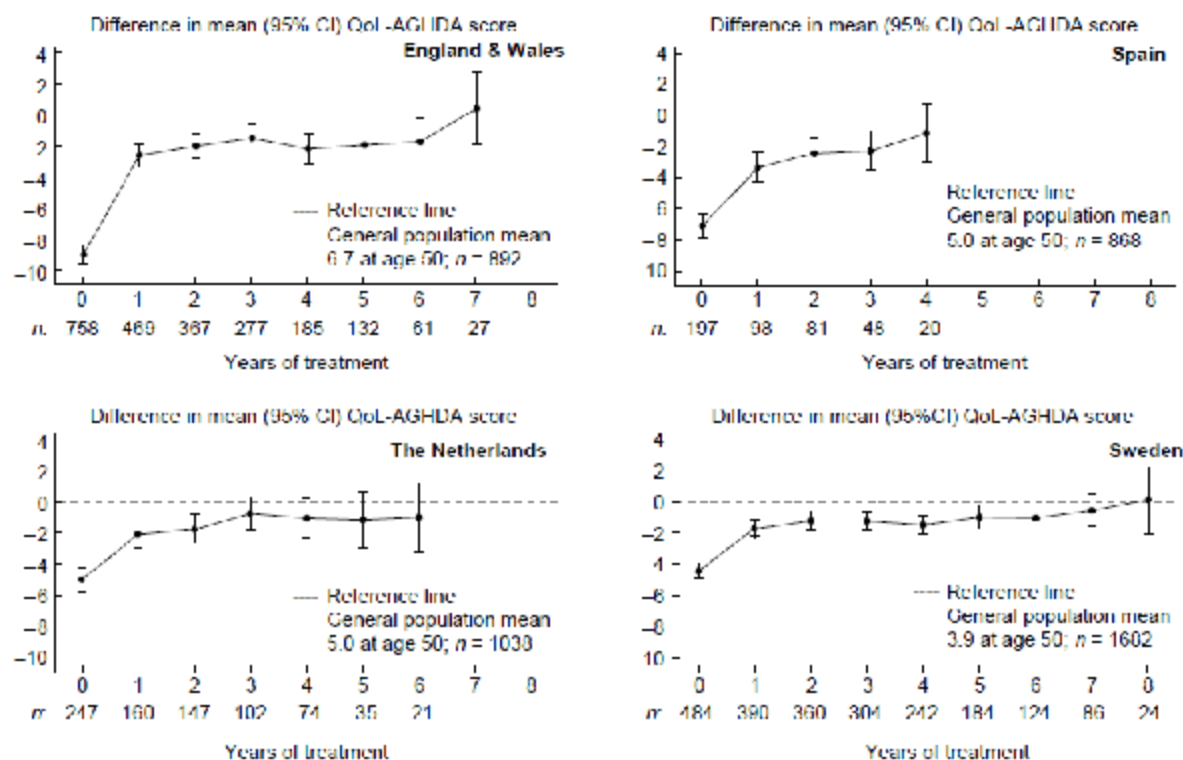
Początkowa jakość życia wśród mężczyzn cierpiących na niedoczynność przysadki była lepsza w porównaniu do kobiet (odpowiednio: średni wynik QoL-AGHDA: 11,0; 95% CI: 10,6; 11,4 oraz średni wynik QoL-AGHDA: 13,2; 95% CI: 12,6; 13,6). Podobna zależność nie występowała wśród populacji ogólnej - średni wynik QoL-AGHDA: 5,3 (95% CI: 5,1; 5,6) wśród mężczyzn oraz 5,3 (95% CI: 5,0; 5,5) wśród kobiet. Jednak powyższa różnica wśród populacji chorych na GHD zostaje zniwelowana w trakcie trwania terapii tj. leczenie GH lepiej wpływa na poprawę jakości życia wśród kobiet.

Wyniki analizy danych z bazy KIMS wskazują, iż największej poprawy jakości życia pacjenci doznają w pierwszym roku terapii - średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA obniża się o 4,4 punktu. Uzyskana zmiana jest bardzo zróżnicowana między państwami - w Szwecji wynik obniżył się średnio o 2,65, natomiast w Anglii i Walii o 6,54. (Tab. 36). W kolejnych latach następuje niewielka poprawa aż do osiągnięcia, po siedmiu latach leczenia, jakości życia podobnej do populacji ogólnej w danym państwie (Tab. 35, Ryc. 21).

**Tab. 35. Średni wynik kwestionariusza QoL -AGHDA w poszczególnych państwach w trakcie prowadzonej terapii. (Kottowska-Haggstrom 2006)**

Państwo pochodzenia	Anglia lub Walia	Holandia	Hiszpania	Szwecja
Populacja ogólna, średnia, SEM	6,65 (0,2), n = 892	4,95 (0,16), n = 1038	4,95 (0,15), n = 868	3,86 (0,12), n = 1682
Pacjenci zGHD, średnia, SEM				
Wartość wyjściowa	15,8 (0,22), n = 758	9,9 (0,44), n = 247	12,1 (0,47), n = 197	8,1 (0,29), n = 484
1 rok	9,3 (0,31), n = 469	7,0 (0,5), n = 160	8,2 (0,64), n = 98	5,4 (0,30), n = 390
2 lata	8,7 (0,35), n = 367	6,7 (0,53), n = 147	7,3 (0,71), n = 81	4,8 (0,29), n = 360
3 lata	8,2 (0,38), n = 277	5,8 (0,7), n = 102	7,1 (0,95), n = 48	4,8 (0,33), n = 304
4 lata	8,8 (0,47), n = 185	5,9 (0,68), n = 74	6,0 (1,26), n = 20	5,0 (0,39), n = 242
5 lat	8,6 (0,55), n = 132	6,9 (1,13), n = 35	-	4,6 (0,43), n = 184
6 lat	8,4 (0,83), n = 61	5,9 (1,26), n = 21	-	4,6 (0,53), n = 124
7 lat	6,5 (1,05), n = 27	-	-	4,2 (1,61), n = 86
8 lat	-	-	-	3,8 (1,03), n = 24

**Ryc. 21. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza QoL -AGHDA w poszczególnych państwach w trakcie prowadzonej terapii. (Kottowska-Haggstrom 2006)**



**Figure 1 Country-specific differences in QoL-AGHDA total scores between general population and KIMS patients during GH replacement CI, confidence interval.**



Tab. 36. Średnia zmiana kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych subpopulacjach w trakcie trwania terapii w publikacji Kołtowska-Haggstrom 2006. (Kołtowska-Haggstrom 2006)

	Średnia różnica wyniku kwestionariusza QoL-AGHDA między poszczególnymi wizytami											
	Wyjściowa - 1 rok			1 rok - 3 rok			1 rok - 5 rok			1 rok - 7 rok		
	Średnia zmiana	95% CI	p-vaule	Średnia zmiana	95% CI	p-vaule	Średnia zmiana	95% CI	p-vaule	Średnia zmiana	95% CI	p-vaule
Populacja całkowita	-4,43	-4,8; -4,1	<0,0001	-0,19	-0,3; -0,04	0,01	-0,04	-0,14; 0,06	0,43	-0,04	-0,1; 0,1	0,44
Anglia i Walia	-6,54	-7,1; -5,9	<0,0001	-0,20	-0,5; -0,1	0,14	-0,04	-0,2; 0,1	0,67	-	-	-
Holandia	-2,8	-3,7; -1,9	<0,0001	-0,30	-0,7; 0,1	0,19	-0,19	-0,5; 0,1	0,21	-	-	-
Hiszpania	-3,53	-4,6; -2,5	<0,0001	-0,23	-0,8; 0,3	0,40	-	-	-	-	-	-
Szwecja	-2,65	-3,1; -2,2	<0,0001	-0,15	-0,4; 0,1	0,16	-0,02	-0,2; 0,1	0,82	-0,04	-0,1; 0,1	0,44

### Kołtowska-Haggstrom 2009

Autorzy publikacji Kołtowska-Haggstrom 2009 dokonali przeglądu i podsumowania publikacji, w których dokonano analizy danych z bazy KIMS dotyczących popraw jakości życia w trakcie terapii hormonem wzrostu. Przeanalizowano wpływ GH na jakość życia w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, wiek w jakim zdiagnozowano chorobę, występowanie otyłości, pierwotny powód GHD czy wcześniejszą radioterapię. Powyższych analiz dokonano w całkowitej kwalifikującej się populacji z bazy KIMS lub w subpopulacjach uwzględniających państwo zamieszkania pacjenta.

Wyniki przeglądu Kołtowska-Haggstrom 2009 sugerują, że przed rozpoczęciem terapii kobiety mają znamienne niższą ocenę jakości życia (QoL-AGHDA = 10,2; 95% CI: 9,1; 11,3) w porównaniu do mężczyzn (QoL-AGHDA = 6,1; 95% CI: 6,0; 8,2). Po roku terapii GH powyższa różnica zostaje zniwelowana ponieważ odpowiedź na leczenie wśród kobiet jest wyższa (średnio -4,8 punktów w skali QoL-AGHDA) niż mężczyzn (średnio -2,8 punktów w skali QoL-AGHDA). Podobne zależności dotyczące płci obserwowano w większości subpopulacji takich jak: wiek (powyżej 65 oraz poniżej 65 lat), pacjenci z CO-GHD oraz AO-GHD, GHD w wyniku akromegalii, choroby Cushinga czy guzów mózgu. Natomiast wpływ wieku pacjenta na skuteczność leczenia GH jest niekonsekwentny - część badań sugeruje brak różnicy, z kolei część badań raportuje lepszą poprawę jakości życia wśród młodszych pacjentów leczonych za pomocą GH.

Większość badań sugeruje, iż pacjenci z AO-GHD mają gorszą początkową jakość życia w porównaniu do pacjentów CO-GHD. Jednak powyższa różnica nie ma wpływu na poziom odpowiedzi pacjentów na leczenie GH - wszyscy pacjenci z CO-GHD bez względu na przyczynę GHD odnoszą znaczące korzyści z terapii.

Pomimo, że pacjenci, którzy przeszli radioterapię związaną z gruczolakiem przysadki lub czaszkowo-gardłowym przed rozpoczęciem terapii GH mieli znamienne niższą jakość życia (QoL-AGHDA = 10,4, SD = 5,9) w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli leczeni za pomocą radioterapii (QoL-AGHDA = 9,3, SD = 6,5) to nie wpłynęło to na stopień poprawy jakości życia po rocznej i dwuletniej terapii GH.

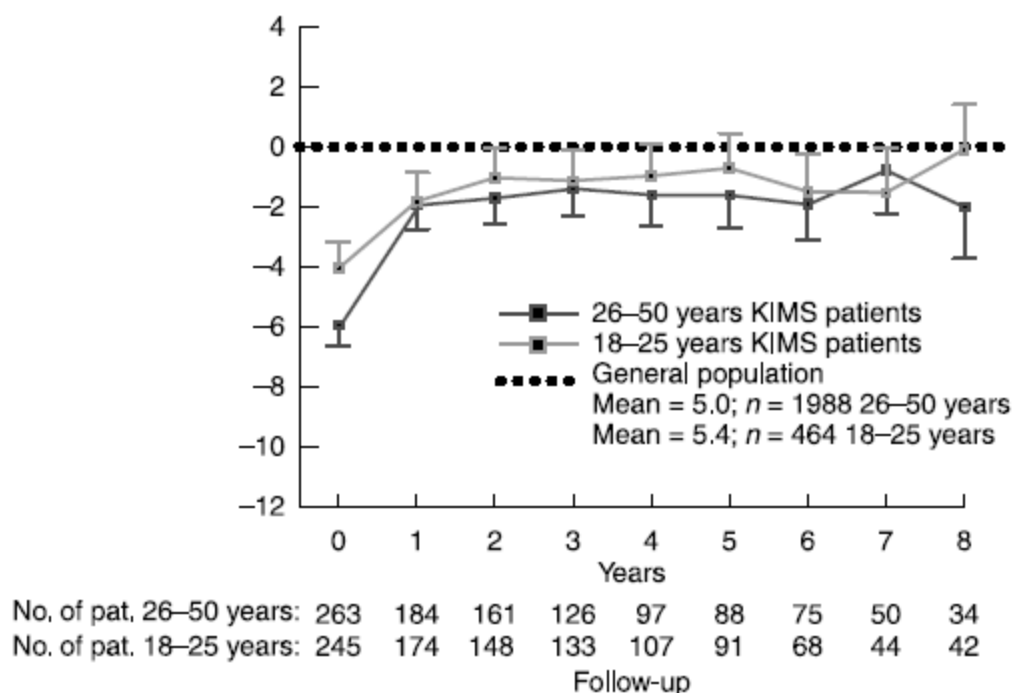
Wyniki przeglądu Kołtowska-Haggstrom 2009 wskazują, że początkowa jakość życia pacjentów otyłych (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) jest istotnie gorsza (QoL-AGHDA = 12,1; SD = 7,2) w porównaniu do pacjentów z nadwagą (BMI od 25 do 30 kg/m<sup>2</sup>; QoL-AGHDA = 9,5; SD = 7,0) oraz pacjentów z normalnym BMI tj. poniżej 25 kg/m<sup>2</sup> (QoL-AGHDA = 9,8; SD = 7,1). Podobne obserwacje dotyczą pacjentów z normalnym oraz zwiększonym obwodem talii (odpowiednio: QoL-AGHDA = 9,8; SD = 7,2 oraz QoL-AGHDA = 11,2; SD = 7,1; p < 0,001). Po rocznej terapii GH ponownie zbadano jakość życia pacjentów z podziałem na grupy, w których zaobserwowano spadek lub wzrost lub nie zaobserwowano zmian w BMI, obwodzie w talii oraz masie tkanki tłuszczowej. Wyniki kwestionariusza QoL-AGHDA wskazują, że wszystkie grupy odniosły korzyści z terapii GH, również pacjenci, którzy przytyli. Jednak największą korzyść uzyskali pacjenci, którzy stracili na wadze.

Na podstawie danych z bazy KIMS przeanalizowano jakość życia dorosłych pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani w wieku dziecięcym (CO-GHD) w dwóch podgrupach wiekowych tj. pacjenci w wieku 18-25 lat oraz 26-50 lat. Wszyscy pacjenci zaprzestali stosowania GH co najmniej 6 miesięcy wcześniej. Wyniki porównano z jakością życia zaobserwowaną w populacji ogólnej. Początkowa jakość życia w grupie młodszych pacjentów z GHD była znamienne lepsza niż w grupie starszych pacjentów - odpowiednio 9,5 w skali QoL-AGHDA (95% CI: 8,81; 10,20) oraz 10,9 w skali QoL-AGHDA (95% CI: 10,29; 11,58). Grupa młodszych pacjentów

szybciej osiągnęła poziom jakości życia podobny do populacji ogólnej, jednak po roku terapii nie obserwowano znamiennej różnicy w jakości życia pomiędzy grupami wiekowymi (Ryc. 22).

Na podstawie powyższego przeglądu publikacji dotyczących jakości życia dorosłych pacjentów uwzględnionych w bazie KIMS można wnioskować, iż pacjenci z GHD odnoszą znaną korzyść z terapii GH bez względu na wiek, płeć, masę ciała, BMI, wiek w jakim zdiagnozowano chorobę czy czas od zakończenia terapii wieku dziecięcego.

**Ryc. 22. Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza QoL -AGHDA wśród pacjentów CO-GHD w dwóch grupach wiekowych: 18-25 lat oraz 26-50 lat. (Kottowska-Haggstrom 2009)**

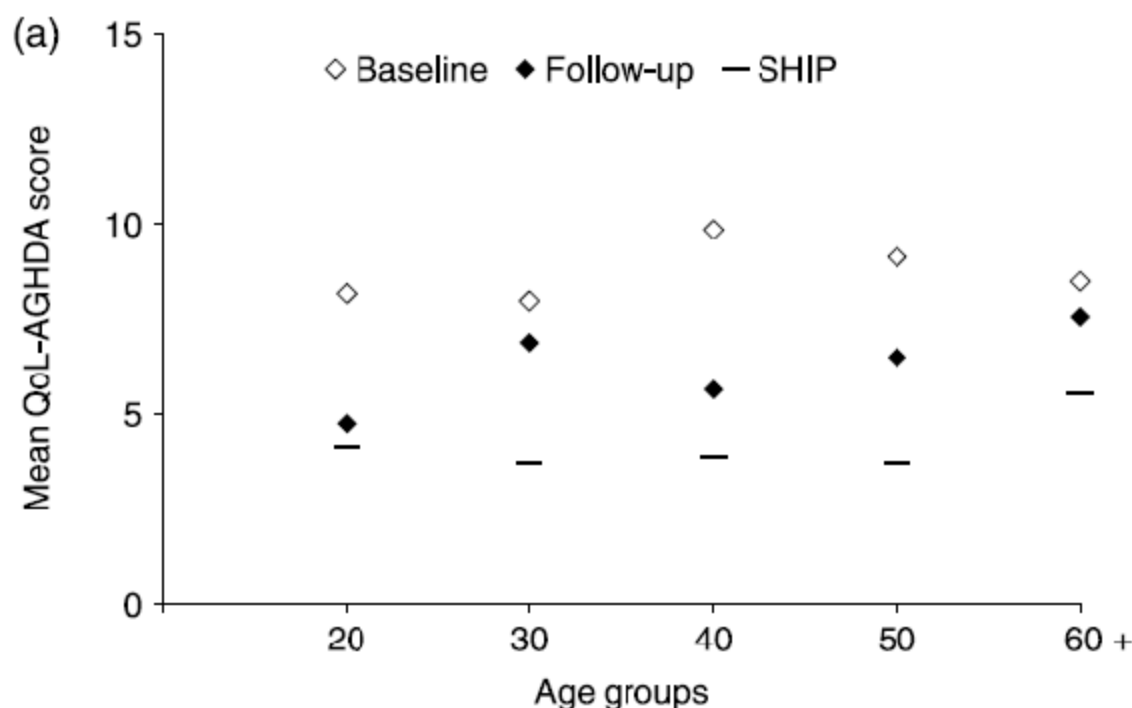


## Moock 2009

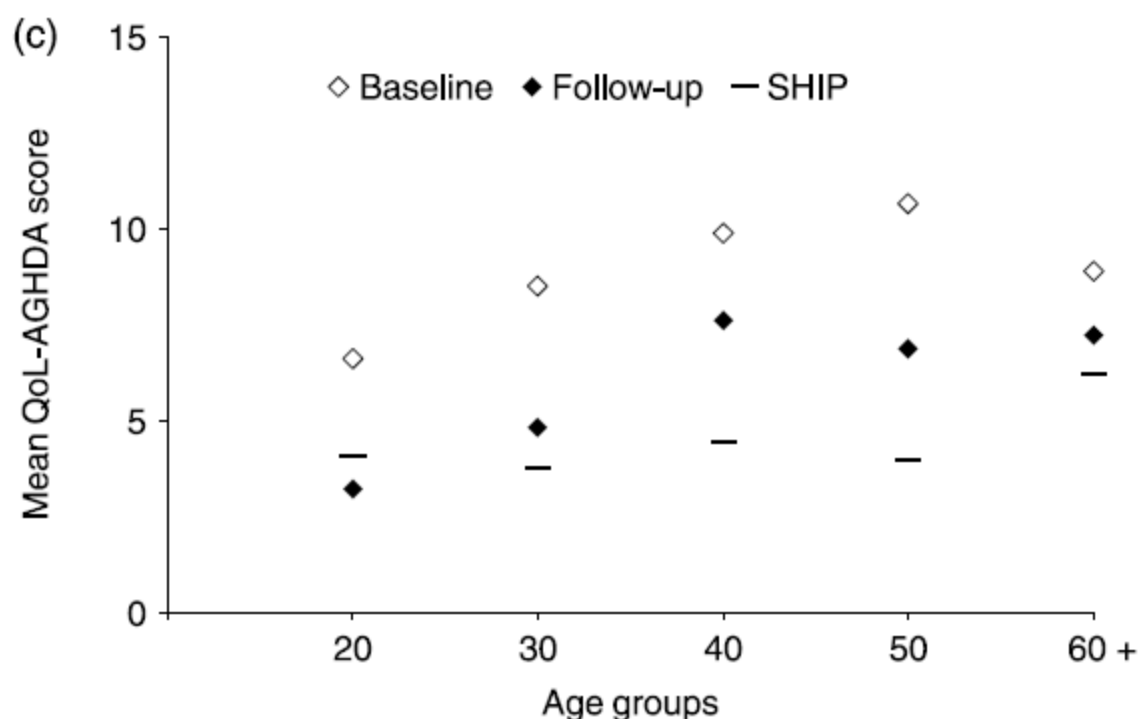
### Populacja

W publikacji Moock 2009 oceniono wpływ hormonu wzrostu na jakość życia 651 niemieckich pacjentów zarejestrowanych w bazie KIMS. Porównania dokonano względem niemieckiej populacji ogólnej. Początkowa jakość życia pacjentów z GHD wynosiła 9,2 punktów w skali QoL-AGHDA (SD = 6,8) wśród kobiet oraz 8,7 punktów (SD = 6,8) w przypadku mężczyzn. W populacji ogólnej te wartości wynosiły odpowiednio 4,5 (SD = 5,3) oraz 4,3 (SD = 5,0). Poziom IGF-1 w populacji GHD wynosił -1,1 SDS (SD = 1,4) u kobiet, a w przypadku mężczyzn -0,8 SDS (SD = 1,4). Po terapii GH trwającej rok nastąpił znamienny wzrost stężenia IGF-1 (do poziomu 1,6 SDS oraz 0,7 SDS odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet) i jakości życia (średni spadek wyniku QoL-AGHDA wyniósł 3,1 (SD = 5,5) punktów oraz 2,1 (SD = 5,1) punktów w przypadku odpowiednio kobiet i mężczyzn). Na Ryc. 23 oraz Ryc. 24 przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów z GHD przed terapią, pacjentów z GHD po rocznej terapii oraz populacji ogólnej w poszczególnych grupach wiekowych. W przypadku kobiet (Ryc. 23) odnotowano duże różnice w skuteczności terapii między poszczególnymi grupami wiekowymi. Największą poprawę jakości życia według QoLA-AGHDA tj. o 4,2 punktu zaobserwowano wśród 40-latek, natomiast najmniejszą wśród osób powyżej 60 roku życia (spadek o około 0,9 punktu) oraz wśród 30 letnich kobiet (spadek o 1,1 punktu). Z kolei wśród mężczyzn nie zaobserwowano takich dużych różnic w skuteczności terapii między poszczególnymi grupami wiekowymi (Ryc. 24).

Ryc. 23. Średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych grupach wiekowych wśród kobiet. (Moock 2009)



Ryc. 24. Średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych grupach wiekowych wśród mężczyzn. (Mooock 2009)



#### Gutierrez 2008

W ramach publikacji Gutierrez 2008 dokonano całkowitego przeglądu bazy KIMS dotyczącego 11 637 pacjentów, wśród których 5585 (48%) nadal uczestniczyło w leczeniu GH. Wśród aktywnych uczestników mediana czasu obserwacji wynosiła 4,1 lat (SD = 3,2), a 2354 pacjentów było obserwowanych przez ponad 5 lat (mediana w tej grupie wyniosła 7,6 lat; SD = 1,7). Uczestników podzielono na trzy grupy:

- pacjentów, którzy w momencie włączenia do bazy KIMS nadal przyjmowali GH;
- pacjentów, którzy w przeszłości przyjmowali GH, ale w momencie włączenia do bazy KIMS nie przyjmowali GH przez co najmniej 6 miesięcy;
- pacjentów, którzy nigdy nie przyjmowali GH.

Następnie dokonano łącznej analizy pacjentów z drugiej i trzeciej grupy. Badano jak trakcie terapii GH zmieniał się odsetek pacjentów przekraczających przyjęte normy dotyczące BMI, obwodu talii, stosunku talii do bioder, zawartości cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, zawartości trójglicerydów, wyniku kwestionariusza jakości życia QoL-AGHDA oraz ciśnienia krwi. Odsetek pacjentów z nadwagą lub otyłością niemal nie zmieniał się w trakcie terapii, podobnie jak odsetek pacjentów z podwyższonym obwodem talii lub stosunkiem obwodu talii do obwodu bioder. Wyraźne zmiany można zaobserwować w przypadku odsetka pacjentów z podwyższonym całkowitym cholesterolem oraz frakcją LDL (spadek o odpowiednio 13-15 oraz 17-23 punktów procentowych w ciągu 6 lat). Ponadto wyraźne zmiany (o około 30 punktów procentowych) widoczne są w przypadku oceny jakości życia przy pomocy kwestionariusza QoL-AGHDA. Najbardziej wyraźną różnicę obserwuje się w pierwszym roku terapii, jednak tendencja spadkowa utrzymuje się przez cały analizowany okres terapii.

Dokładne wyniki analizy skuteczności terapii GH na podstawie danych z bazy KIMS przedstawiono w Tab. 37.

**Tab. 37. Skuteczność terapii GH wśród pacjentów z GHD, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie przyjmowali GH lub nigdy nie przyjmowali terapii GH. (Gutierrez 2008)**

Czas trwania terapii	Wartość wyjściowa	1 rok terapii	3 lata terapii	6 lat terapii
Liczba pacjentów, n	8317	5746	4022	1890
Wiek, średnia, lata (SD)				
Kobiety	44,5 (14,4)	45,0 (14,5)	46,8 (14,2)	49,2 (13,5)
Mężczyźni	44,8 (15,6)	45,7 (15,6)	47,7 (15,3)	50,9 (15,0)
BMI powyżej normy, n (%)				
Kobiety, nadwaga (25-29,9 BMI)	1173 (30,2)	863 (31,1)	639 (32,5)	318 (34,1)
Kobiety, otyłość (BMI>30)	1484 (38,2)	1009 (36,3)	739 (37,6)	354 (38,0)
Mężczyźni, nadwaga (25-29,9 BMI)	1536 (39,5)	1111 (39,4)	874 (43,3)	413 (43,5)
Mężczyźni, otyłość (BMI>30)	1357 (34,9)	965 (34,2)	684 (33,9)	331 (34,9)
Obwód w talii powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥88 cm)	1766 (59,3)	1120 (55,8)	822 (58,5)	396 (60,9)
Mężczyźni (≥102 cm)	1259 (42,1)	731 (36,1)	531 (37,7)	273 (41,8)
Stosunek talii do bioder powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥0,85)	1756 (59,8)	1105 (55,4)	793 (56,6)	403 (62,3)
Mężczyźni (≥0,85)	2752 (92,9)	1813 (90,1)	1305 (93,0)	618 (95,1)
Całkowity cholesterol powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥5,2 mmol/L)	1278 (71,6)	871 (61,7)	601 (57,2)	305 (56,8)
Mężczyźni (≥5,2 mmol/L)	1225 (64,3)	780 (53,3)	556 (52,0)	281 (51,7)
Frakcja HDL cholesterolu poniżej normy, n (%)				
Kobiety (≤1,0 mmol/L)	367 (20,5)	274 (19,4)	194 (18,5)	85 (15,8)
Mężczyźni (≤1,3 mmol/L)	1327 (69,5)	1008 (68,9)	699 (65,4)	345 (63,4)
Frakcja LDL cholesterolu powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥3,4 mmol/L)	942 (55,0)	598 (43,7)	386 (37,7)	170 (32,6)
Mężczyźni (≥3,4 mmol/L)	965 (55,2)	593 (42,7)	385 (37,5)	203 (38,7)
Poziom trójglicerydów powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥1,7 mmol/L)	939 (52,6)	715 (50,7)	532 (50,7)	262 (48,8)
Mężczyźni (≥1,7 mmol/L)	1091 (57,3)	745 (50,9)	594 (55,6)	297 (54,6)
Nieprawidłowy wynik kwestionariusza QoL-AGHDA, n (%)				
Kobiety	2092 (79,8)	875 (56,3)	586 (52,8)	244 (48,7)
Mężczyźni	1947 (73,7)	863 (52,6)	556 (47,4)	223 (44,6)
Skurczowe ciśnienie krwi powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥140 mmHg)	938 (24,2)	598 (24,0)	419 (24,4)	209 (27,8)
Mężczyźni (≥140 mmHg)	1035 (27,0)	707 (28,0)	512 (29,5)	255 (33,2)
Rozkurczowe ciśnienie krwi powyżej normy, n (%)				
Kobiety (≥90 mmHg)	667 (17,3)	410 (16,2)	266 (15,5)	124 (16,5)
Mężczyźni (≥90 mmHg)	784 (20,5)	509 (20,2)	344 (19,8)	159 (20,7)

## Schneider 2011

Autorzy publikacji Schneider 2011 dokonali oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD (N = 344) oraz w grupie kontrolnej (N = 664). Oszacowania dokonano przy pomocy trzech algorytmów: Framingham, PROCAM, oraz ESC Score, które uwzględniają takie parametry jak: wiek, płeć, palenie papierosów. Dodatkowo algorytmy Framingham oraz ESC Score uwzględniają poziom cholesterolu całkowitego i skurczowe ciśnienie krwi, a PROCAM uwzględnia poziom frakcji LDL cholesterolu i historię zdarzeń sercowo-naczyniowych w rodzinie. Poziom frakcji HDL był uwzględniany przez algorytm PROCAM i Framingham. Charakterystyka populacji pacjentów z GHD nie różniła się znamienne względem populacji kontrolnej w żadnym parametrze za wyjątkiem początkowego poziomu IGF-1 (-1,6 SDS w porównaniu do -0,1 SDS). Dokładną charakterystykę włączonych populacji przedstawiono w Tab. 38.

Na podstawie danych dotyczących charakterystyki pacjentów wyznaczono, przy pomocy algorytmów Framingham, PROCAM, oraz ESC Score, średnie 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Początkowe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone przy pomocy algorytmu PROCAM było znamienne wyższe w grupie GHD w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 4,6% (95% CI: 3,8%; 5,3%) oraz 3,7% (95% CI: 3,2%; 4,1%);  $p = 0,03$ ). W przypadku wartości wyznaczonych przy pomocy pozostałych algorytmów zaobserwowano trend w kierunku wyższego ryzyka w grupie GHD ( $p = 0,1$  dla Framingham oraz  $p = 0,12$  dla ESC Score; Tab. 39). W grupie GHD po roku terapii nie zaobserwowano znamienych zmian. Istotne zmiany względem wartości początkowej wyznaczone przy pomocy wszystkich 3 algorytmów zaobserwowano po dwóch latach terapii. Po czterech latach terapii znamienne zmiany względem wartości początkowej raportowano w przypadku algorytmów Framingham oraz ESC Score, natomiast w PROCAM nie wykazano istotności statystycznej. W przypadku grupy kontrolnej po roku terapii nie zaobserwowano istotnych zmian względem wartości początkowej oraz względem grupy KIMS. Natomiast po 4 latach terapii 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie kontrolnej wyznaczone przy pomocy wszystkich trzech algorytmów było znamienne wyższe od wartości początkowej oraz względem grupy pacjentów z rejestru KIMS (Tab. 39, Ryc. 25).

Autorzy publikacji Schneider 2011 ocenili, przy pomocy algorytmów Framingham, PROCAM, oraz ESC Score, jakie parametry mają wpływ na 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród ocenianych parametrów znalazły się: poziom cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, skurczowe ciśnienie krwi, IGF-1 SDS, BMI, proporcja obwodu talii do wzrostu, wiek, płeć i liczba dodatkowych niedoborów przysadki. Znamienne wpływy na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych mają: poziom cholesterolu całkowitego i frakcji HDL, skurczowe ciśnienie krwi, IGF-1 SDS oraz płeć. Poziom cholesterolu całkowitego, skurczowe ciśnienie krwi oraz płeć męska mają znamienne wpływy na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei, poziom frakcji HDL oraz IGF-1 SDS mają znamienne wpływy na obniżenie tego ryzyka (

Tab. 40).

**Tab. 38. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzonej w publikacji Schneider 2011. (Schneider 2011)**

	KIMS (N=344), średnia (SD)*	Populacja ogólna (N=664), średnia (SD)*
Kobiety, n (%)	158 (45,9)	316 (47,6)
Mężczyźni, n (%)	186 (54,1)	348 (52,4)
Wiek, lata	44,7 (14,9)	45,6 (14,0)
IGF-1, SDS	-1,6 (1,5)	-0,1 (0,9)
Wzrost, cm	170,5 (9,6)	172,6 (9,3)
Waga, kg	83,3 (19,5)	75,6 (15,2)
Obwód talii, cm	95,7 (14,7)	89,3 (13,5)
Skurczowe ciśnienie krwi, mmHg	129,0 (20,6)	125,1 (15,3)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	81,9 (11,7)	78,2 (9,4)
Cholesterol całkowity, mg/dl	222,1 (47,4)	213,5 (41,0)
Frakcja HDL, mg/dl	51,8 (16,7)	54,5 (17,7)
Frakcja LDL, mg/dl	138,5 (43,4)	122,0 (32,5)
Trójglicerydy, mg/dl	162,4 (80,3)	126,1 (86,3)

\*chyba, że podano inaczej

**Tab. 39. Oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z GHD oraz populacji ogólnej. (Schneider 2011)**

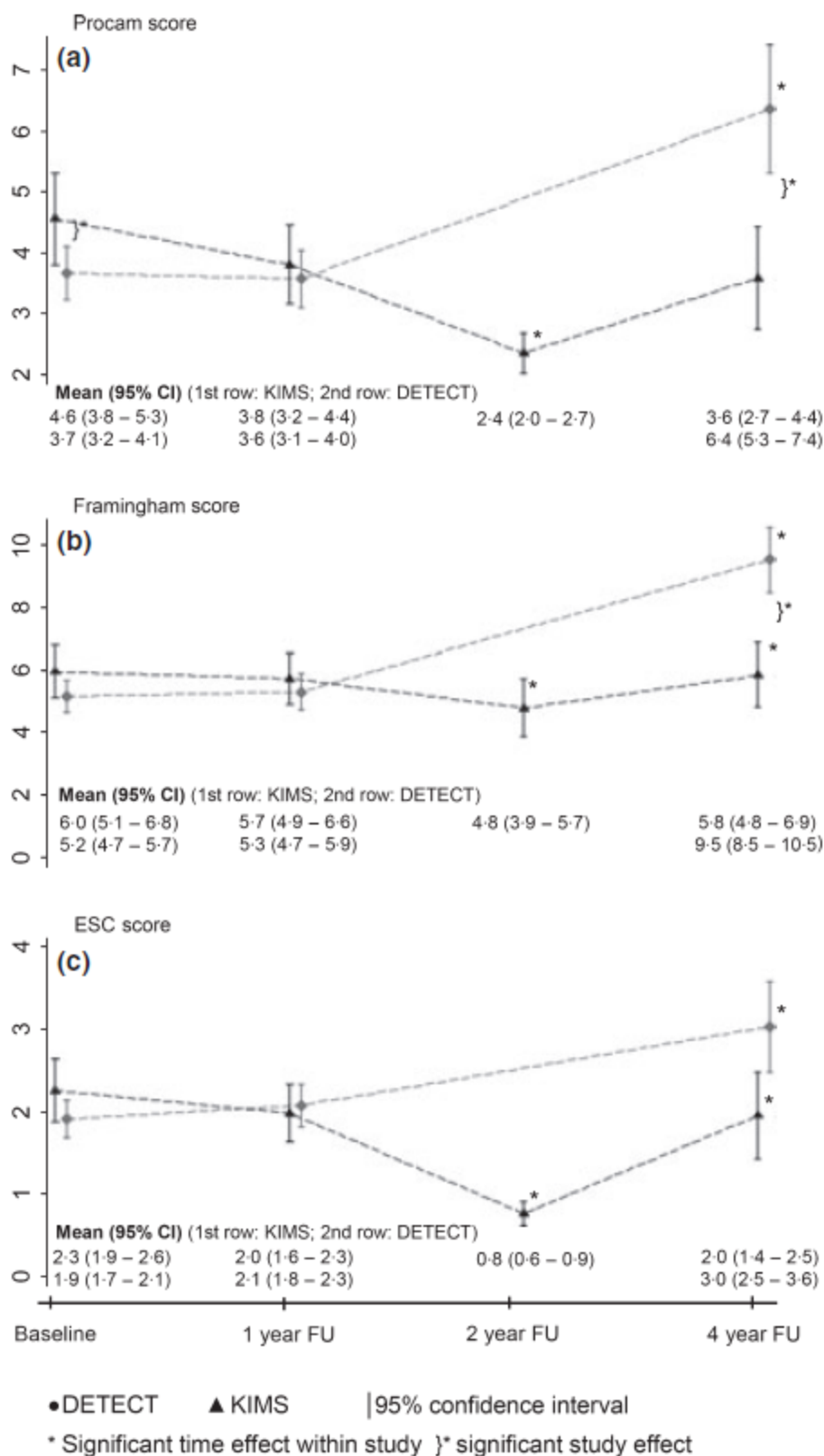
Czas obserwacji	Populacja	PROCAM, średnia (95% CI)	Framingham, średnia (95% CI)	ESC Score, średnia (95% CI)
Wartość początkowa	GHD	4,6% (3,8%; 5,3%)	6,0% (5,1%; 6,8%)	2,3% (1,9%; 2,6%)
	Kontrola	3,7% (3,2%; 4,1%)	5,2% (4,7%; 5,7%)	1,9% (1,7%; 2,1%)
1 rok	GHD	3,8% (3,2%; 4,4%)	5,7% (4,9%; 6,6%)	2,0% (1,6%; 2,3%)
	Kontrola	3,6% (3,1%; 4,0%)	5,3% (4,7%; 5,9%)	2,1% (1,8%; 2,3%)
2 lata	GHD	2,4% (2,0%; 2,7%)	4,8% (3,9%; 5,7%)	0,85% (0,6%; 0,9%)
	Kontrola	-	-	-
4 lata	GHD	3,6% (2,7%; 4,4%)	5,8% (4,8%; 6,9%)	2,0% (1,4%; 2,5%)
	Kontrola	6,4% (5,3%; 7,4%)	9,5% (8,5%; 10,5%)	3,0% (2,5%; 3,6%)

**Tab. 40. Czynniki ryzyka, które znamienne wpływają na 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone w publikacji Schneider 2011. (Schneider 2011)**

	PROCAM, OR (95% CI)	Framingham, średnia (95% CI)	ESC Score, średnia (95% CI)
Cholesterol całkowity	1,06 (1,04; 1,09); p<0,001	1,03 (1,02; 1,03); p<0,001	1,001 (1,00; 1,03); p = 0,041
Frakcja HDL	0,9 (0,85; 0,95); p<0,001	0,95 (0,91; 0,98); p = 0,001	-
Skurczowe ciśnienie krwi	-	-	2,00 (1,51; 2,67); p<0,001
Płeć męska	13,9 (2,38; 81,76); p = 0,003	-	3,29 (1,14; 9,55); p = 0,028
IGF-1 SDS	-	-	0,82 (0,71; 0,95); p = 0,001



Ryc. 25. Przebieg zmiany 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD oraz w grupie kontrolnej. (Schneider 2011)



## **Abs 2006**

Autorzy publikacji Abs 2006 przeprowadzili analizę danych 2589 pacjentów z rejestru KIMS dotyczącą relacji między GHD, a czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych takimi jak: poziom cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL i trójglicerydów, BMI, obwód talii i bioder, ciśnienie krwi oraz kompozycja ciała. Ponadto zbadano wpływ terapii GH na te czynniki. Dwuletnią obserwację udało się przeprowadzić wśród 1206 pacjentów, dla których w Tab. 41 zostały przedstawione wyniki obserwacji.

Wyniki analizy potwierdzają, że dorośli z GHD mają niekorzystny profil lipidowy oraz podwyższony profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Dwuletnia terapia wśród pacjentów z GHD zmniejszyła stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, ale nie miała znaczącego wpływu na poziom frakcji HDL lub trójglicerydów. Zaobserwowano wyraźną tendencję, iż skutki leczenia GH były większe po 2 latach niż po 1 roku i były bardziej wyraźne u pacjentów z większą hipercholesterolemią na początku badania.

Terapia GH nie wywołała istotnych zmian BMI ani ciśnienia krwi po 1 i 2 latach leczenia. Z kolei, nastąpiła redukcja WHR, obwodu talii i tkanki tłuszczowej oraz wzrost beztłuszczowej masy ciała zarówno w przypadku pomiaru DXA i BIA.

Wyniki przedstawione w publikacji Abs 2006 sugerują, że terapia GH może poprawić dyslipidemię, skład ciała i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a wpływ na skład ciała i lipidy utrzymuje się przez lata.

Tab. 41. Średnia zmiana ocenianych parametrów w trakcie terapii GH wśród pacjentów z GHD. (Abs 2006)

	Średnia				Średnia różnica (95% CI dla różnicy), p-value		
	Wyjściowa	1 rok	2 lata	SEM	Wyjściowa - 1 rok	Wyjściowa - 2 lata	1 rok - 2 lata
<b>Całkowity cholesterol, mmol/l</b>							
Wszyscy pacjenci	5,9	5,5	5,5	0,035	0,4 (-0,4; -0,3), p<0,0001	0,4 (-0,5; -0,4), p<0,0001	0,0 (-0,2; -0,0), p=0,0001
Mężczyźni	5,8	5,4	5,3	0,048	0,4 (-0,5; -0,4), p<0,0001	0,5 (-0,6; -0,4), p<0,0001	0,1 (-0,2; -0,0), p=0,0023
Kobiety przed menopauzą	6,0	5,7	5,7	0,060	0,3 (-0,4; -0,2), p<0,0001	0,3 (-0,4; -0,2), p<0,0001	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,72
Kobiety po menopauzie	6,2	5,8	5,6	0,10	0,4 (-0,5; -0,2), p<0,0001	0,6 (-0,8; -0,5), p<0,0001	0,2 (-0,4; -0,1), p=0,0009
<b>Frakcja HDL, mmol/l</b>							
Wszyscy pacjenci	1,3	1,3	1,2	0,011	0,0 (-0,0; 0,0), p=0,002	0,1 (-0,1; -0,0), p<0,0001	0,0 (-0,0; -0,0), p=0,03
Mężczyźni	1,2	1,2	1,1	0,014	0,0 (-0,0; 0,0), p=0,41	0,1 (-0,1; -0,0), p=0,001	0,1 (-0,1; -0,0), p=0,003
Kobiety przed menopauzą	1,4	1,4	1,4	0,020	0,0 (-0,1; 0,0), p=0,08	0,0 (-0,1; 0,0), p=0,006	0,0 (-0,0; 0,0), p=0,65
Kobiety po menopauzie	1,4	1,3	1,3	0,027	0,1 (-0,1; -0,0), p=0,001	0,1 (-0,1; -0,0), p=0,0006	0,0 (-0,0; 0,0), p=0,90
<b>Frakcja LDL, mmol/l</b>							
Wszyscy pacjenci	3,8	3,4	3,4	0,031	0,4 (-0,4; -0,3), p<0,0001	0,4 (-0,5; -0,4), p<0,0001	0,0 (-0,1; -0,0), p=0,0005
Mężczyźni	3,7	3,4	3,3	0,045	0,3 (-0,4; -0,3), p<0,0001	0,4 (-0,5; -0,4), p<0,0001	0,1 (-0,2; -0,0), p=0,01
Kobiety przed menopauzą	3,7	3,5	3,4	0,052	0,2 (-0,4; -0,2), p<0,0001	0,3 (-0,4; -0,2), p<0,0001	0,1 (-0,1; 0,1), p=0,7
Kobiety po menopauzie	4,0	3,6	3,4	0,080	0,4 (-0,5; -0,2), p<0,0001	0,6 (-0,7; -0,4), p<0,0001	0,2 (-0,4; -0,1), p=0,001
<b>Trójglicerydy, mmol/l</b>							
Wszyscy pacjenci	1,7	1,7	1,7	0,028	0,0 (-0,1; 0,0), p=0,54	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,95	0,0 (-0,0; 0,1), p=0,58
Mężczyźni	1,7	1,7	1,7	0,043	0,0 (-0,1; 0,0), p=0,06	0,0 (-0,1; 0,0), p=0,18	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,64
Kobiety przed menopauzą	1,6	1,7	1,7	0,045	-0,1 (-0,0; 0,1), p=0,14	0,0 (-0,0; 0,2), p=0,055	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,61
Kobiety po menopauzie	1,8	1,8	1,8	0,043	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,96	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,86	0,0 (-0,1; 0,1), p=0,83
BMI, wszyscy pacjenci, kg/m <sup>2</sup>	27,9	28,0	28,2	0,017	-0,1 (-0,0; -0,2), p=0,25	-0,3 (-0,2; -0,4), p<0,0001	-0,2 (-0,2; -0,4), p<0,0001
Proporcja talii do bioder, wszyscy pacjenci	0,91	0,90	0,90	0,002	-0,01 (-0,02; -0,01), p<0,0001	0,01 (-0,01; -0,01), p<0,0001	0 (-0,0; 0,0), p=0,79
Obwód talii, wszyscy pacjenci, cm	94,6	93,0	93,6	0,42	-1,6 (-1,9; -1,3), p<0,0001	-1 (-1,4; -0,7), p<0,0001	0,6 (0,2; 0,9), p=0,0005
Masa tkanki tłuszczowej, wszyscy pacjenci, BIA, kg	23,0	21,8	22,4	0,44	-1,2 (-1,8; -0,7), p<0,0001	-0,6 (-1,3; -0,0), p=0,05	0,6 (0,1; 1,1), p=0,01
Beztłuszczowa masa ciała, wszyscy pacjenci, BIA, kg	51,2	52,5	52,5	0,56	1,3 (0,7; 1,9), p<0,0001	1,3 (0,9; 1,9), p<0,0001	0 (-0,5; 0,6), p=0,77
Masa tkanki tłuszczowej, wszyscy pacjenci, DXA, kg	26,0	23,9	23,8	0,59	-2,1 (-2,8; -1,5), p<0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5), p<0,0001	-0,1 (-0,5; 0,4), p=0,74
Beztłuszczowa masa ciała, wszyscy pacjenci, DXA, kg	45,7	47,4	47,9	0,68	1,7 (1,3; 2,5), p<0,0001	2,2 (1,6; 2,8), p<0,0001	0,5 (0,1; 0,8), p=0,018
Rozkurczowe ciśnienie krwi, wszyscy pacjenci, mmHg	79	79	79	0,32	0 (-1; 0), p=0,09	0 (-1; 0), p=0,11	0 (-1; 1), p=0,92
Skurczowe ciśnienie krwi, wszyscy pacjenci, mmHg	127	126	127	0,52	-1 (-1; 0), p=0,25	0 (-1; 1), p=0,86	1 (-0; 1), p=0,31

## 5 Ograniczenia

Do analizy klinicznej włączono 19 przeglądów literatury dotyczących zastosowania somatropiny w leczeniu dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu lub młodzieży z niedoborem hormonu wzrostu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Trzydzieści przeglądów spośród włączonych do analizy było, w opinii autorów, przeglądami systematycznymi. Autorzy 4 z 19 włączonych przeglądów przeprowadzili wyszukiwanie jedynie w jednej bazie danych, co jest ograniczeniem niniejszej analizy. Ponadto w przypadku wielu badań wtórnych wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawione są jedynie w sposób jakościowy np. jako liczbę badań, w których osiągnięto poprawę w danym punkcie końcowym.

Ograniczeniem niniejszej analizy są kryteria włączenia badań pierwotnych jakimi kierowali się autorzy badań wtórnych, które często nie ograniczały włączanych pacjentów do ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu tj. włączani byli pacjenci z różnym nasileniem niedoboru hormonu wzrostu. Ponadto w kryteriach włączenia do badań wtórnych nie ograniczano się do zastosowanej dawki oraz do sposobu jej ustalenia. Dawkowanie mogło odbywać się w jednej ustalonej dawce, w dawce zależnej od masy ciała lub powierzchni ciała lub w dawce zależnej od IGF-1. We włączonych badaniach wtórnych kwalifikowano badania pierwotne oraz rejestry pacjentów dotyczące różnych preparatów zawierających hormon wzrostu tj. nie ograniczano się do badań preparatu Genotropin®.

Wyniki przedstawione w badaniach wtórnych dotyczą zróżnicowanych typów badań pierwotnych. Często wnioskuje się na podstawie badań obserwacyjnych lub rejestrów pacjentów. Przeprowadzone analizy i wyciągnięte wnioski dotyczące skuteczności terapii GH dotyczą nie tylko bezpośredniego porównania populacji pacjentów z GHD, którzy przyjmują hormon wzrostu z pacjentami przyjmującymi placebo, ale również z wynikami zaobserwowanymi wśród dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż 16 z 19 włączonych badań wtórnych dotyczyła populacji dorosłych pacjentów (powyżej 18 roku życia). W związku z tym wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa wśród młodzieży, która zakończyła terapię promującą wzrost może być ograniczone.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 37 badań RCT dotyczących preparatu Genotropin®, jednak do niniejszej analizy włączono jedynie 3 badania pierwotne (2 badania RCT oraz 1 badanie będące przedłużeniem jednego z badań RCT). Takie postępowanie jest uzasadnione znaczną liczbą włączonych badań wtórnych, w których uwzględniono liczne badania pierwotne.

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do kwalifikowania badań dotyczących preparatu Genotropin® opublikowanych w 2011 roku lub później. Takie postępowanie jest uzasadnione tym, że badanie wtórne Hazem 2012, włączające największą liczbę badań RCT (54 badania), miało datę odcięcia wyszukiwania ustaloną na kwiecień 2011. Dlatego do niniejszej analizy zakwalifikowano dwa badania dotyczące preparatu Genotropin®: Dubiel 2018 oraz Jorgensen 2011, które nie zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym Hazem 2012. W badaniu Jorgensen 2011 przedstawiono wyniki fazy przedłużonej badania Bollerslev 2005, dlatego do niniejszej analizy włączono również to badanie.

Włączone badania RCT oceniono jako badania nieznannej jakości - autorzy nie przedstawili sposobu randomizacji oraz zaślepienia wyników pacjentów. Ponadto badanie Dubiel 2018

charakteryzowało się znacznym odsetkiem pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w porównaniu do placebo.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych oraz rejestru pacjentów KIMS. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria, przeglądów systematycznych oraz rejestrów pacjentów dotyczących stosowania Genotropin®. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook, a ocenę wiarygodności badań wtórnych zgodnie z procedurą AMSTAR.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez przynajmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 19 przeglądów literatury, w tym 13 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Włączone badania wtórne dotyczyły zastosowania terapii zastępczej hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu o różnej etiologii. Czas obserwacji włączonych badań pierwotnych do przeglądów był zróżnicowany i wynosił od 1 tygodnia do 15 lat. Średni czas obserwacji w przypadku sześciu badań wtórnych wynosił poniżej 12 miesięcy oraz w sześciu badaniach średni czas obserwacji wynosił powyżej 12 miesięcy. W przypadku dziesięciu przeglądów autorzy przeprowadzili meta-analizy, natomiast w pozostałych przypadkach wyniki przedstawiono jedynie w sposób opisowy. W ramach przeglądów literatury włączonych do niniejszej analizy oceniano wpływ terapii somatropiną na następujące punkty końcowe:

- umieralność pacjentów, w tym umieralność ogólna, spowodowana zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz nowotworami;
- jakość życia pacjentów oceniana za pomocą kwestionariuszy m.in. QoL-AGHDA, NHP oraz PGWB;
- bezpieczeństwo terapii GH w tym występowanie zdarzeń niepożądanych, wpływ na ryzyko wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej i udaru;
- gospodarkę lipidową tj. poziom cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz trójglicerydów;
- stan układu mięśniowo-szkieletowego w tym: siła i objętość mięśni, pułap tlenowy, wydolność aerobową oraz parametry kostne takie jak BMD, BMC i łamliwość;

- parametry antropometryczne takie jak: masa ciała, BMI, obwód talii, stosunek obwodu talii do obwodu bioder, całkowita masa tkanki tłuszczowej i całkowita beztłuszczowa masa ciała;
- metabolizm glukozy tj. poziom glukozy i insuliny oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy;
- poziom IGF-1.

Ponadto odnaleziono 74 publikacje dotyczące oceny efektywności i praktycznej preparatu Genotropin® na podstawie danych z rejestru pacjentów KIMS. W rejestrze KIMS w latach 1994-2012 zebrano informacje dotyczące ponad 16 000 dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych preparatem Genotropin® lub nieleczonych hormonem wzrostu.

Do niniejszej analizy zakwalifikowano 6 publikacji dotyczących rejestru KIMS, w których oceniano najważniejsze punkty końcowe takie jak: umieralność, jakość życia i bezpieczeństwo terapii. Trzy z sześciu publikacji na bazie danych z rejestru KIMS skupiały się na wpływie terapii GH na jakość życia, dwie publikacje dotyczyły wpływu GH na gospodarkę lipidową, parametry antropometryczne, stan układu mięśniowo-szkieletowego i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w ostatniej publikacji autorzy dokonali oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD.

Dodatkowo włączono jeden przegląd systematyczny Stockholm 2017, w którym dokonano analizy danych pochodzących z dziewięciu dostępnych rejestrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów hormonu wzrostu, w tym rejestru KIMS. W sumie w 9 rejestrach zgromadzono informacje dotyczące ponad 234 000 pacjentów. W rejestrach dotyczących tylko dorosłych pacjentów zebrano informacje o ponad 26 600 pacjentach. W badaniu Stockholm 2017 analizowano dane dotyczące śmiertelności oraz ryzyka wystąpienia nowotworów, zdarzeń sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu drugiego wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu, u których stosowano terapię hormonem wzrostu. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pochodzące z dwóch rejestrów, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów: KIMS oraz HypoCSS.

Kryteria włączenia badań pierwotnych do niniejszej analizy obejmowały badania dotyczące preparatu Genotropin® opublikowane od 2011 roku. Takie kryterium zostało wprowadzone ze względu dużą liczbę odnalezionych badań wtórnych, a w szczególności na badanie wtórze Hazem 2012, włączające największą liczbę badań RCT (54 badania), w którym datę odcięcia wyszukiwania badań ustalono na kwiecień 2011. Wyjątek stanowi sytuacja, gdy odnaleziono wcześniejsze publikacje dotyczące włączonych badań.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 37 badań RCT dotyczących preparatu Genotropin®. Uwzględniając powyższe kryteria włączenia, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności hormonu wzrostu (Genotropin®) w porównaniu z placebo (Bollerslev 2005, Dubiel 2018) oraz jedno badanie będące fazą przedłużoną badania randomizowanego (Jorgensen 2011). Wszystkie włączone badania miały charakter wieloośrodkowy. Badanie Bollerslev 2005 i jego fazę przedłużoną (Jorgensen 2011) przeprowadzono w USA, natomiast badanie Dubiel 2018 w Norwegii. Badanie Bollerslev 2005 było badaniem prowadzonym w schemacie grup naprzemiennych (*ang. cross-over*), w którym czas leczenia wynosił po 9 miesięcy dla hormonu wzrostu i placebo, z 4-miesięczną przerwą na całkowitą eliminację leku z ustroju (*ang. washout*). Przedłużona faza tego badania wynosiła 33 miesiące, w związku z czym całkowity czas badania na tej samej populacji wynosił 55 miesięcy, z czego leczenie preparatem Genotropin® obejmowało okres 42 miesięcy. W badaniu Dubiel 2018 pacjenci leczeni byli przez 12 miesięcy. Wyniki były

mierzone zarówno po 6, jak i po 12 miesiącach. W drugiej fazie leczenia udział wzięło 85% populacji wyjściowej. Łącznie w badaniach wzięło udział 118 dorosłych pacjentów cierpiących na niedobór hormonu wzrostu. We włączonych badaniach RCT oceniano takie punkty końcowe jak: jakość życia pacjentów, parametry antropometryczne, parametry biochemiczne krwi, gospodarkę lipidową oraz stan układu mięśniowo-szkieletowego.



## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 19 przeglądów literatury, w tym 13 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie.

Ocena umieralności przeprowadzona została na podstawie 3 badań wtórnych obejmujących w sumie ponad 59 000 pacjentów. Wyniki zestawienia 2 przeglądów wskazują na brak istotnych różnic w tym parametrze względem dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej. W kolejnym przeglądzie wykazano niewielki wzrost śmiertelności wśród pacjentów z GHD leczonych GH względem populacji ogólnej (SMR = 1,15; 95% CI: 1,05; 1,24). Porównanie populacji pacjentów z GHD leczonych za pomocą GH z populacją, która nie była leczona GH wskazuje na znamienne różnicę w umieralności na niekorzyść pacjentów nieleczonych (SMR = 0,34; 95% CI: 0,15; 0,74).

Ocena jakości życia przeprowadzona na podstawie 5 włączonych badań wtórnych obejmujących niemal 5500 osób wykazała znamienne pozytywny wpływ terapii GH na jakość życia pacjentów cierpiących na GHD. Znaczna poprawa jakości życia następuje już w pierwszych miesiącach terapii. Długotrwała terapia GH może doprowadzić do wyrównania się obniżonej jakości życia pacjentów z GHD z jakością życia dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej. Nie zaobserwowano znamienych różnic między populacją AO-GHD oraz CO-GHD w skuteczności terapii GH pod względem poprawy jakości życia.

Bezpieczeństwo terapii oceniono na podstawie 10 badań wtórnych obejmujących niemal 70 000 osób. Ocena występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, że wśród pacjentów przyjmujących GH częściej obserwowano obrzęki i sztywność stawów oraz zespół cieśni nadgarstka. Dodatkowo analizowano wpływ terapii GH na ryzyko wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych działań niepożądanych. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienne wyższego ryzyka wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych ciężkich działań niepożądanych wśród pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu względem dopasowanej populacji ogólnej niecierpiącej na GHD. Zaobserwowano znamienne zwiększone ryzyko wystąpienia udaru (RR = 2,070; 95% CI: 1,515; 2,828) wśród pacjentów nieleczonych hormonem wzrostu w porównaniu do pacjentów leczonych. Ponadto wykazano obniżone ryzyko progresji, wznowy lub wystąpienia nowotworów wtórnych (w obrębie czaszki oraz ogólnie) wśród pacjentów leczonych GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych cierpiących na GHD.

Wnioski płynące na podstawie zestawienia wyników 5 przeglądów systematycznych, uwzględniających ponad 4800 osób, które oceniały wpływ terapii hormonem wzrostu na gospodarkę lipidową wskazują na pozytywny wpływ na ograniczenie dyslipidemii. Wykazano znamienne redukcję poziomu cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz wzrost frakcji HDL. We włączonych badaniach nie odnotowano wpływu GH na poziom trójglicerydów. Wykazano również wpływ zmniejszenia dyslipidemii na obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD.

Zestawienie wyników 10 badań wtórnych (ponad 8600 pacjentów), w których oceniano wpływ terapii hormonem wzrostu na stan układu mięśniowo-szkieletowego wykazało znamienne wpływ na BMD oraz BMC obserwowany po co najmniej rocznej terapii. Wydłużenie leczenia

GH o kolejne lata wywołuje dalszą poprawę BMD oraz BMC aż do osiągnięcia stanu plateau. W badaniach trwających krócej niż rok obserwowane zmiany w parametrach kostnych były ograniczone. Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów leczonych GH obniża się w trakcie terapii do poziomu podobnego do ryzyka złamań w populacji ogólnej, natomiast w przypadku pacjentów, którzy nie są poddawani leczeniu ryzyko złamań pozostaje podwyższone. Terapia GH korzystnie wpływa na wydolność mięśniową organizmu pacjentów z GHD poprzez istotny wzrost pułapu tlenowego oraz maksymalnej wydolności wysiłkowej organizmu.

Wpływ terapii hormonem wzrostu na parametry antropometryczne takie jak masa ciała, beztłuszczowa masa ciała, masa tkanki tłuszczowej, BMI czy obwód talii lub bioder oceniono w 6 badaniach wtórnych obejmujących niemal 8000 pacjentów. Wykazano znamienne wpływy hormonu wzrostu na redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej oraz na wzrost beztłuszczowej masy ciała. Z kolei, nie zaobserwowano jednoznacznego wpływu na BMI oraz masę ciała. Jest to spowodowane redukcją masy tkanki tłuszczowej rekompensowaną przez przyrost beztłuszczowej masy ciała.

Zestawienie 5 włączonych badań wtórnych, obejmujących ponad 3200 pacjentów, w których oceniano wpływ terapii GH na metabolizm glukozy nie zaobserwowano jednoznacznego wpływu na ten parametr. Nie odnotowano znamiennych różnic w poziomie glukozy oraz insuliny. Nie wykazano również jednoznacznego wpływu na ryzyko wystąpienia cukrzycy w populacji chorych na GHD. Wykazano z kolei, wpływ poziomu aktywności fizycznej, poziomu BMI oraz całkowitej masy tkanki tłuszczowej na ryzyko wystąpienia cukrzycy wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

W 4 przeglądach przedstawiono zmiany w poziomie IGF-1 jako ocenę skuteczności stosowania terapii hormonem wzrostu. W kolejnych 4 przeglądach podano informacje o monitorowaniu poziomu IGF-1 w celu dostosowywania dawki przyjmowania hormonu wzrostu. We wszystkich przeglądach, w których zaprezentowano wartości tego parametru (na początku, w trakcie i po zakończeniu terapii) zanotowano dodatnie zmiany, wskazujące na zmniejszenie niedoboru hormonu wzrostu.

Zidentyfikowane badania wtórne potwierdzają skuteczność somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu, szczególnie pod względem obniżenia umieralności pacjentów z GHD, poprawy ich jakości życia, obniżenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, podwyższenia frakcji HDL, poprawy parametrów kostnych oraz wydolności wysiłkowej, obniżenia masy tkanki tłuszczowej, zwiększenia beztłuszczowej masy ciała, a także zwiększenia poziomu IGF-1. Nie wykazano, natomiast poprawy w metabolizmie glukozy, obniżeniu masy ciała czy BMI oraz w poziomie trójglicerydów. Ponadto wykazano korzystny profil bezpieczeństwa leku wyrażony poprzez brak znamienne wyższego ryzyka wystąpienia: zdarzeń sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu drugiego, rozwoju, progresji lub wznowy choroby nowotworowej, udaru oraz innych ciężkich działań niepożądanych wśród pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu względem dopasowanej populacji ogólnej niecierpiącej na GHD.

## 6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań rzeczywistej praktyki klinicznej

W analizie efektywności somatropiny w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniono jeden przegląd systematyczny Stochholm 2017, w którym dokonano analizy danych pochodzących z dziewięciu dostępnych rejestrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów hormonu wzrostu, w tym rejestrze KIMS. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki pochodzące z dwóch rejestrów, które dotyczyły populacji dorosłych pacjentów: KIMS oraz HypoCSS. Na podstawie dwóch rejestrów, w których uwzględniono ponad 26 000 pacjentów można zaobserwować, iż stosowanie GH skutecznie redukuje ryzyko zgonu i wystąpienia nowotworów. Ponadto stosownie GH jest bezpieczne w populacji pacjentów z GHD.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 6 badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących stosowania preparatu Genotropin® w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu wśród dorosłych pacjentów lub młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie: Schneider 2011, Kołtowska-Haggstrom 2009, Moock 2009, Gutierrez 2008, Kołtowska-Haggstrom 2006 oraz Abs 2006. Włączone publikacje dotyczą analizy wyników leczenia GHD za pomocą preparatu Genotropin® zebrane w rejestrze pacjentów KIMS.

Trzy z sześciu publikacji (Kołtowska-Haggstrom 2006, Kołtowska-Haggstrom 2009 oraz Moock 2009) dotyczyły analizy wpływu terapii GH na jakość życia pacjentów z GHD w porównaniu do populacji ogólnej. W publikacjach Kołtowska-Haggstrom 2006 oraz Moock 2009 dokonano analizy danych dostępnych w bazie KIMS, natomiast w publikacji Kołtowska-Haggstrom 2009 wykonano przegląd publikacji naukowych wykonanych na podstawie rejestru KIMS.

Analiza danych z rejestru pacjentów KIMS wykazała znamienny wpływ terapii GH na jakość życia pacjentów z GHD. Największa korzyść następuje już w pierwszym roku terapii. W kolejnych latach następuje dalsza poprawa, jednak mniejsza niż w pierwszym roku, aż do osiągnięcia jakości życia podobnej do populacji ogólnej po około siedmiu latach leczenia.

Wykazano gorszą początkową jakość życia kobiet względem mężczyzn, pacjentów AO-GHD względem CO-GHD, pacjentów otyłych względem pacjentów z nadwagą lub normalnym BMI, pacjentów starszych (powyżej 65 roku życia) oraz młodszych, pacjentów którzy przeszli wcześniejszą radioterapię względem tych, którzy jej nie przeszli oraz pacjentów CO-GHD w wieku 18-25 lat względem pacjentów CO-GHD w wieku 26-50 lat. Pomimo powyższych różnic w początkowej jakości życia wykazano, iż pacjenci z GHD odnoszą znamienne korzyści z terapii GH bez względu na wiek, płeć, masę ciała, BMI, wiek w jakim zdiagnozowano chorobę czy czas od zakończenia terapii wieku dziecięcego.

Autorzy publikacji Gutierrez 2008 przeanalizowali dane z rejestru KIMS dotyczące wpływu terapii GH na gospodarkę lipidową, parametry antropometryczne oraz jakość życia pacjentów z GHD. Wyniki leczonych pacjentów porównano z przyjętymi normami dla poszczególnych parametrów. Wykazano wyraźne zmiany w przypadku odsetka pacjentów z podwyższonym cholesterolem całkowitym (spadek o około 15 punktów procentowych w ciągu 6 lat terapii), podwyższonym poziomem frakcji LDL (spadek o około 20 punktów procentowych) oraz nieprawidłowym wynikiem kwestionariusza QoL-AGHDA (spadek o 30 punktów procentowych). Poprawie o około 5 punktów procentowych uległ również odsetek pacjentów z nieprawidłowym wynikiem poziomu frakcji HDL, trójglicerydów oraz skurczowego ciśnienia krwi. Z kolei, nie wykazano zmian w odsetku pacjentów z nieprawidłowym obwodem w talii, BMI oraz rozkurczowym ciśnieniem krwi.

Autorzy publikacji Schneider 2011 na podstawie danych dotyczących charakterystyki pacjentów z rejestru KIMS oraz pacjentów z populacji ogólnej wyznaczyli średnie 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych przy pomocy 3 algorytmów: Framingham, PROCAM, oraz ESC Score. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone przed rozpoczęciem terapii GH było znamienne wyższe wśród pacjentów z GHD w porównaniu do populacji ogólnej, jedynie w przypadku algorytmu PROCAM ( $p = 0,03$ ), a w pozostałych przypadkach wyniki nie były znamienne ( $p = 0,1$  oraz  $p = 0,12$ ). Po roku terapii nie zaobserwowano znamienych zmian zarówno w grupie GHD jak i w populacji kontrolnej. W grupie GHD po dwóch latach terapii zaobserwowano znamienne obniżenie 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obliczone za pomocą wszystkich algorytmów. Po czterech latach terapii 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone za pomocą algorytmów Framingham oraz ESC Score było znamienne niższe w grupie GHD w porównaniu do wartości początkowej, natomiast w PROCAM nie wykazano istotności statystycznej. Po czterech latach 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie kontrolnej wyznaczone przy pomocy wszystkich trzech algorytmów było znamienne wyższe od wartości początkowej oraz względem grupy pacjentów z GHD.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów publikacji Abs 2006 potwierdzają, że dorośli z GHD mają niekorzystny profil lipidowy, a co za tym idzie podwyższony profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Dwuletnia terapia wśród pacjentów z GHD zmniejszyła stężenia cholesterolu całkowitego i LDL, ale nie miała znaczącego wpływu na poziom frakcji HDL lub trójglicerydów. Zaobserwowano wyraźną tendencję w kierunku lepszych wyników leczenia GH po 2 latach niż po 1 roku terapii i były bardziej wyraźne u pacjentów z większą dyslipidemią na początku badania.

Wyniki analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na znaczną poprawę jakości życia pacjentów z GHD leczonych przy pomocy preparatu Genotropin®, którzy po długotrwałej terapii osiągają taką samą jakość życia jak dopasowana, zdrowa populacja ogólna. Wykazano, że pomimo znacznych różnic w ocenie jakości życia przed terapią w różnych subpopulacjach, wszyscy pacjenci osiągają znamienne poprawę jakości życia już po rok terapii. Ponadto wykazano znamienne pozytywne wpływy terapii GH wśród pacjentów z GHD na gospodarkę lipidową oraz parametry antropometryczne, które mają wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Obliczone 10-letnie ryzyko wystąpienia takich zdarzeń po 4 latach terapii w populacji leczonej preparatem Genotropin® jest znamienne niższe w porównaniu do dopasowanej, zdrowej populacji ogólnej.

## 6.4 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do niniejszej analizy 2 badania RCT: Bollerslev 2005 i Dubiel 2018 oraz badanie otwarte Jorgensen 2011 będące fazą przedłużoną badania Bollerslev 2005.

Ocena jakości życia przeprowadzona w badaniu Bollerslev 2005 oraz w fazie przedłużonej tego badania (Jorgensen 2011) wykazała poprawę jakości życia ocenianą przy pomocy kwestionariusza HSCL-58 wśród pacjentów leczonych GH.

W badaniu Dubiel 2018 wykazano znamienne poprawę niezależności funkcjonalnej w grupie pacjentów leczonych GH względem grupy placebo. Z kolei, w badaniu Dubiel 2018 nie wykazano znamiennej poprawy jakości życia przy pomocy kwestionariuszy SF-36 oraz SWLS. Nie wykazano również poprawy funkcji poznawczych oraz reakcji emocjonalnych.

W badaniu Bollerslev 2005 liczba zdarzeń niepożądanych, zmian w witalności i sprawności fizycznej była podobna w obu okresach leczenia. Podczas fazy przedłużonej Jorgensen 2011 u jednego pacjenta zdiagnozowano drobnokomórkowego raka płuc w związku z czym wycofał się z badania. Ponadto zaobserwowano jeden przypadek nowotworu skóry, jeden udar mózgu oraz dwa przypadki wzrostu gruczolakoraka przysadki. Nie zaobserwowano niekorzystnych zmian związanych z parametrami hematologicznymi, enzymami wątrobowymi, poziomem kreatyniny w surowicy czy poziomem elektrolitów. W czasie początkowego zwiększania dawki hormonu wzrostu u niektórych pacjentów wystąpiły skutki uboczne takie jak obrzęk, bóle mięśni i bóle stawów, jednak wszystkie te dolegliwości były tymczasowe.

W badaniu Dubiel 2018 nie zaobserwowano różnic w poziomach parametrów biochemicznych między grupą przyjmującą aktywne leczenie, a placebo. Dwóch pacjentów z grupy GH i trzech z grupy placebo wycofało się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Nie było istotnych statystycznie różnic w raportowaniu zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej aktywne leczenie w porównaniu do placebo.

W badaniu Jorgensen 2011 po 42 miesiącach terapii GH wykazano istotną poprawę BMD, BMC i BMA. Ponadto odnotowano znamienne różnicę w poziomie markerów tworzenia i resorpcji kości. W badaniu Bollerslev 2005 oraz w fazie przedłużonej Jorgensen 2011 odnotowano znamienne wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz istotny spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej. W badaniach Bollerslev 2005 oraz Jorgensen 2011 zaobserwowano znamienne poprawę względem placebo w poziomie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów. Z kolei, w badaniu Dubiel 2018 nie odnotowano żadnych znamienych różnic względem placebo w powyższych parametrach w żadnym ocenianym punkcie czasowym. W badaniu Bollerslev 2005 raportowano znamienne poprawę w poziomie glukozy, insuliny oraz HbA1C względem placebo. Ponadto zaobserwowano znamienne poprawę wydolności wysiłkowej oraz wytrzymałości względem placebo, a nie odnotowano wzrostu siły mięśni względem wartości początkowej. Monitorowanie poziomu IGF-1 we wszystkich włączonych badaniach umożliwiło ustalenie odpowiedniego dawkowania hormonu wzrostu a także ocenę skuteczności leczenia. Obserwowane zmiany w poziomie IGF-1 wskazywały na istotną poprawę po zastosowaniu terapii GH.

Podsumowując wyniki włączonych do niniejszej analizy badań pierwotnych wskazują na poprawę jakości życia oraz niezależności funkcjonalnej pacjentów z GHD leczonych hormonem wzrostu. Nie wykazano, natomiast poprawy funkcji poznawczych oraz reakcji emocjonalnych. Odnotowano istotną poprawę stanu układu mięśniowo-szkieletowego. Wykazano również znamienne poprawę w wydolności wysiłkowej organizmu, jednak bez przyrostu siły

mięśni. Odnotowano również znamienne wzrost beztłuszczowej masy ciała oraz istotny spadek całkowitej masy tkanki tłuszczowej. Włączone badania nie były spójne w ocenie wpływu GH na gospodarkę lipidową oraz metabolizm glukozy. W badaniu Dubiel 2018 nie odnotowano żadnych znamienych zmian względem placebo w tych parametrach, natomiast w badaniu Bollerslev 2005 i Jorgensen 2011 wykazano poprawę w niemal każdym ocenianym punkcie końcowym dotyczącym gospodarki lipidowej oraz metabolizmu glukozy. Obserwowane zmiany w poziomie IGF-1 pozwoliły na właściwe dostosowywanie dawki hormonu wzrostu, a także wskazały na istotną poprawę po zastosowaniu terapii GH.

## 7 Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że somatropina stosowana w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie wykazuje skuteczność względem placebo, jak również w badaniach, w których porównywano się do zdrowej, dopasowanej populacji ogólnej.

Wykazano, że terapia hormonem wzrostu **obniża umieralność pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu względem pacjentów przyjmujących placebo do poziomu porównywalnego z populacją ogólną**, a dodatkowo znacznie **poprawia jakość ich życia doprowadzając, po długoletniej terapii, do wyrównania tego parametru względem dopasowanej, populacji ogólnej**.

Oceniano również wpływ terapii somatropiną na punkty końcowe dotyczące gospodarki lipidowej, oceny stanu układu mięśniowo-szkieletowego, parametrów antropometrycznych, metabolizmu węglowodanów oraz poziomu IGF-1. Wykazano istotny wpływ terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w poprawie dyslipidemii oraz parametrów antropometrycznych zarówno w porównaniu do placebo jak i populacji ogólnej. Monitorowane zmiany w poziomie IGF-1 również wskazały na istotną poprawę po zastosowaniu terapii GH. Ponadto, zaobserwowano, iż terapia trwająca więcej niż 12 miesięcy ma znamienny wpływ na parametry kostne, siłę mięśni oraz wydolność wysiłkową organizmu. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu terapii hormonem wzrostu na metabolizm węglowodanów.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia hormonem wzrostu jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje pozytywny stosunek osiąganych korzyści do ryzyka stosowania. Wykazano **spadek ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wznowy, progresji lub wystąpienia nowotworów wtórnych wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu względem placebo oraz populacji ogólnej**. Nie wykazano wzrostu ryzyka wystąpienia cukrzycy podczas terapii hormonem wzrostu.

Zastosowanie preparatu Genotropin® (somatropina) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie charakteryzuje się lepszym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do placebo. **Terapia somatropiną może stanowić odpowiedź na potrzeby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu o różnej etiologii, w szczególności względem poprawy jakości życia oraz ograniczenia umieralności i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych**.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

**Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.02.2019.**

1.	"human growth hormone" [MeSH]	13741
2.	"human growth hormone" [tiab], filters: randomized controlled trial, humans, english, adult: 19+ years	7302
3.	somatotropin [tiab]	3818
4.	"somatotropic hormone" [tiab]	451
5.	genotropin [tiab]	111
6.	norditropin [tiab]	80
7.	omnitrope [tiab]	41
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 filters: human, adult: 19+ years	7046
9.	#8 AND filters: randomized controlled trial	1087
10.	#9 AND filters: english	1044
11.	"growth hormone deficiency" [tw], filters: human, adult: 19+ years, randomized controlled trial, english	99
12.	#10 AND #11	73

**Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie EMBASE na dzień 22.02.2019.**

1.	'human growth hormone'/exp OR 'human growth hormone'	16284
2.	'somatotropic hormone'	469
3.	somatotropin	3539
4.	genotropin	1067
5.	norditropin	710
6.	omnitrope	305
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	19564
8.	#7 AND [randomized controlled trial]/lim	954
9.	#7 AND [randomized controlled trial]/lim AND ([adolescent]/lim OR [young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)	647



**Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie Cochrane na dzień 22.02.2019.**

1.	somatotropic hormone: ti,ab,kw	90
2.	somatotropin: ti,ab,kw	87
3.	MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees	1541
4.	genotropin: ti,ab,kw	72
5.	norditropin: ti,ab,kw	58
6.	omnitrope: ti,ab,kw	10
7.	human growth hormone: ti,ab,kw	4334
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4435
9.	adulthood: ti,ab,kw	1392
10.	adult: ti,ab,kw	519792
11.	adolescent: ti,ab,kw	120669
12.	#9 OR #10 OR #11	548688
13.	#8 AND #12	2976
14.	growth hormone deficiency: ti,ab,kw	1248
15.	#13 AND #14	679
16.	RCT: ti,ab,kw	14013
17.	randomized: ti,ab,kw	755122
18.	randomized controlled trial: ti,ab,kw	433828
19.	randomized clinical trial: ti,ab,kw	33577
20.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	75604
21.	#15 AND #20	404
22.	#21 in Trials	403

**Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.02.2019.**

1.	"human growth hormone" [MeSH]	13753
2.	"growth hormone" [MeSH]	54403
3.	somatotropin [tiab]	3818
4.	"somatotrophic hormone" [tiab]	451
5.	growth hormone [tiab]	54419
6.	human growth hormone [tiab]	7305
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	71842
8.	"growth hormone deficiency" [tiab]	99
9.	systematic review	126140
10.	systematically	112227
11.	systematic literature review	8947
12.	systematic	309848
13.	Meta-analysis	124243
14.	Metaanalysis	1572
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	464348
16.	#7 AND #8 AND #15	30

**Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie EMBASE na dzień 22.02.2019.**

1.	'human growth hormone'/exp OR 'human growth hormone'	16292
2.	'somatotrophic hormone'	469
3.	somatotropin	3539
4.	#1 OR #2 OR #3	19529
5.	'growth hormone deficiency'	13606
6.	Adulthood	86451
7.	Adult	7041118
8.	adolescent	1647570
9.	#6 OR #7 OR #8	7699420
10.	Systematic AND review	312313
11.	'systematic review'	253779
12.	Systematically	133541
13.	'systematic literature review'	12448
14.	Systematic	497653
15.	'meta analysis'	238695
16.	Metaanalysis	7642
17.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	512504
18.	#4 AND #5 AND #9 AND #17	29

**Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie Cochrane na dzień 22.02.2019.**

1.	MeSH descriptor: [Growth Hormone] explode all trees	3106
2.	MeSH descriptor: [Human Growth Hormone] explode all trees	1519
3.	somatotropin	102
4.	(growth hormone)	7740
5.	(somatotropic hormone)	63
6.	(human growth hormone)	4828
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7759
8.	growth hormone deficiency	1242
9.	adulthood	1782
10.	adult	505882
11.	adolescent	119835
12.	#8 OR #9 OR #10	534537
13.	#7 AND #8 AND #12	872
14.	#14 in Cochrane Reviews	79

## 8.2 Skala AMSTAR

### 8.2.1 Formularz AMSTAR

Tab. 48. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b> Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b> Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b> Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/ Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b> Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIG LE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b> <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b> Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b> <i>Uwaga: może uwzględnić narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/ zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b> <i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>

Pytanie
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p><i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</i></p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>

## 8.2.2 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR

ID	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Appelman-Dijkstra 2013	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	10/11
Barake 2014	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	7/11
Giagulli 2017	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	7/11
Hazem 2012	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	10/11
Jasim 2016	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	11/11
Kokshoom 2011	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	6/11
Li 2016	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	8/11
Maison 2004	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	9/11
Widdowson 2009	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	7/11
Pappachan 2015	Nie	nmo	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	6/11
Rubeck 2009	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	5/11
Shen 2015	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	8/11
Stochhlom 2015	Tak	nmo	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	2/11
van Bunderen 2014	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	7/11
Widdowson 2008	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	6/11
Xue 2013	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	10/11
Newman 2015	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	6/11
Anwert 2005	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	1/11
Bryant 2002	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	11/11

Nmo - nie można odpowiedzieć; nd - nie dotyczy

## 8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (*Cochrane Handbook*):

- Randomizacja:
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji:
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów:
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane:
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;

- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie:
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość:
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.



## 8.4 Skala NICE dla badań jednoramiennych

Tab. 50. Ocena jakości badania Jorgensen 2011 według skali NICE. (skala NICE)

Pytanie	Jorgensen 2011
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie*
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8

\*Spowodowane małą liczebnością populacji w badaniu.

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Appelman-Dijkstra 2013	Appelman-Dijkstra N.M. et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2013, 169, R1-R14.
Anwert 2005	Anwery L.I. et al. Effects of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Growth Hormone-Deficient Adults. <i>Front Horm Res</i> . 2005, 33, 196-108.
Barake 2014	Barake M. et al. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014, 99, 3, 852-860.
Bryant 2002	Bryant J. et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> . 2002, 6, 19.
Giagulli 2017	Giagulli V.A. et al. GH Supplementation Effects on Cardiovascular Risk in GH Deficient Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Endocrine, Metabolic &amp; Immune Disorders - Drug Targets</i> . 2017, 17, 285-296.
Hazem 2012	Hazem A. et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2012, 166, 12-20.
Jasim 2016	Jasim S. et al. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. <i>Endocrine</i> . 2017, 56, 267-278.
Kokshoom 2011	Kokshoom N.E. et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2011, 164, 657-665.
Li 2016	Li Z. et al. Growth hormone replacement therapy reduces risk of cancer in adult with growth hormone deficiency: A meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2016, 7, 49, 81862-81869.
Maison 2004	Maison P. et al. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults: A Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 89, 5, 2192-2199.
Newman 2015	Newman C.B. et al. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized. <i>Pituitary</i> . 2015, DOI 10.1007/s11102-014-0571-z.
Pappachan 2015	Pappachan J.M. et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3787.
Rubeck 2009	Rubeck K.Z. et al. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo controlled trials. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2009, 71, 860-866.
Shen 2015	Shen L. et al. Growth hormone therapy and risk of recurrence/progression in intracranial tumors: a meta-analysis. <i>Neurol Sci</i> . 2015, DOI 10.1007/s10072-015-2269-z.
Stochholm 2015	Stochholm K. et al. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> . 2015, 25, 149-157.
van Bunderen 2014	van Bunderen C.C. et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2014, 81, 1-14.
Xue 2013	Xue P. et al. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. <i>International Journal of Endocrinology</i> . 2013, 216107, 1-13.
Widdowson 2008	Widdowson W.M. et al. The Effect of Growth Hormone Replacement on Exercise Capacity in Patients with GH Deficiency: A Metaanalysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2008, 93, 11, 4413-4417.

Kod badania	Referencja
Widdowson 2010	Widdowson M.W. et al. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2010, 72, 787-792.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Appelman-Dijkstra 2016	Appelman-Dijkstra N.M. et al. Effects of discontinuation of growth hormone replacement in adult GH-deficient patients: a cohort study and a systematic review of the literature. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2016, 174, 705-716.	Badanie dotyczące dyskontynuacji leczenia.
Arcopinto 2016	Arcopinto M. et al. Growth Hormone Deficiency Is Associated with Worse Cardiac Function, Physical Performance, and Outcome in Chronic Heart Failure: Insights from the T.O.S.C.A. GHD Study. <i>PLOS ONE</i> . 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0170058.	Badanie w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.
Barake 2018	Barake M. et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. <i>Endocrine</i> . 2018, DOI 10.1007/s12020-017-1440-0.	Badanie w populacji pacjentów z osteoporozą.
Crespo 2015	Crespo I. et al. Quality of life in patients with hypopituitarism. <i>Current Opinion</i> . 2015, 22, 4.	Krótki przedział czasowy w selekcji badań.

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań efektywności praktycznej

Kod badania	Referencja
Abs 2006	Abs R. et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2006, 155, 79-90.
Gutierrez 2008	Gutierrez L.P. et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). <i>pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2008, 17, 90-102.
Kottowska-Haggstrom 2006	Kottowska-Haggstrom M. et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2006, 155, 109-119.
Kottowska-Haggstrom 2009	Kottowska-Haggstrom M. et al. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2009, 161, 551-564.
Moock 2009	Moock J. et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2009, 160, 17-24.
Schneider 2011	Schneider H. J. et al. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2011, 75, 825-830.
Stochholm 2017	Stochholm K. et al. Long-Term Safety of Growth Hormone - A Combined Registry Analysis. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2017, doi: 10.1111/cen.13502.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań efektywności praktycznej

Kod badania	Referencja
Abs 2005	Abs R. et al. Isolated Growth Hormone (Gh) Deficiency in Adult Patients: Baseline Clinical Characteristics and Responses to Gh Replacement in Comparison with Hypopituitary Patients. A Sub-Analysis of the Kims Database. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2005, 15, 5, 349-359.
Abs 2013	Abs. R. et al. Prevalence of Diabetes Mellitus in 6050 Hypopituitary Patients with Adult-Onset Gh Deficiency before Gh Replacement: A Kims Analysis. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2013, 168, 3, 297-305.
Bolin 2013	Bolin K. et al. The Cost-Effectiveness of Growth Hormone Replacement Therapy (Genotropin(R)) in Hypopituitary Adults in Sweden. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2013, 11, 1, 24.
Brabant 2007	Brabant G, et al. Clinical Implications of Residual Growth Hormone (Gh) Response to Provocative Testing in Adults with Severe Gh Deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2007, 92, 7, 2604-2609.
Brabant 2009	Brabant G. et al. Etiology, Baseline Characteristics, and Biochemical Diagnosis of Gh Deficiency in the Adult: Are There Regional Variations? <i>Eur J Endocrinol.</i> 2009, 161, 525-31.
Buchfelder 2007	Buchfelder M. et al. Influence of Gh Substitution Therapy in Deficient Adults on the Recurrence Rate of Hormonally Inactive Pituitary Adenomas: A Case Control Study. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2007, 157, 2, 149-156.
Burman 2013	Burman P. et al. Deaths among Adult Patients with Hypopituitarism: Hypocortisolism During Acute Stress, and De Novo Malignant Brain Tumors Contribute to an Increased Mortality. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2013, 98, 4, 1466-1475.
Burman 2017	Burman P. et al. Radiotherapy, Especially at Young Age, Increases the Risk for De Novo Brain Tumors in Patients Treated for Pituitary/Sellar Lesions. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017, 102, 3, 1051-1058.
Casanueva 2005	Casanueva F. et al. Traumatic Brain Injury as a Relevant Cause of Growth Hormone Deficiency in Adults: A Kims-Based Study. <i>Arch Phys Med Rehabil.</i> 2005, 86, 3, 463-468.
Chung 2010	Chung T. et al. No Clear Evidence for an Association between Gh Replacement and Relapse of Intracranial Germ Cell Tumours: Single Centre and Kims Experience. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2013, 168, 5, 733-743.
Feldt-Rasmussen 2013	Feldt-Rasmussen U. et al. Response to Gh Treatment in Adult Gh Deficiency Is Predicted by Gender, Age, and Igf1 Sds but Not by Stimulated Gh-Peak. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2013, 168, 5, 733-743.
Feldt-Rasmussen 2004	Feldt-Rasmussen U. et al. Aspects of Growth Hormone Deficiency and Replacement in Elderly Hypopituitary Adults. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2004, 14, 551-58.
Fideleff 2012	Fideleff H. et al. Gh Deficiency During the Transition Period: Clinical Characteristics before and after Gh Replacement Therapy in Two Different Subgroups of Patients. <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2012, 25, 1-2, 97-105.
Filipsson 2006	Filipsson H. et al. The Impact of Glucocorticoid Replacement Regimens on Metabolic Outcome and Comorbidity in Hypopituitary Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006, 91, 10, 3954-3961.
Filipsson Nystrom 2012	Filipsson Nystrom H. et al. The Metabolic Consequences of Thyroxine Replacement in Adult Hypopituitary Patients. <i>Pituitary.</i> 2012, 15, 4, 495-504.
Gaillard 2012	Gaillard R. et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Gh-Deficient Adults on Gh Replacement. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2012, 166, 6, 1069-1077.
Gardner 2015	Gardner C. et al. Gh Deficiency after Traumatic Brain Injury: Improvement in Quality of Life with Gh Therapy: Analysis of the Kims Database. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2015, 172, 4, 371-381.
Hoybye 2007	Hoybye C. et al. Impact of the Primary Aetiology Upon the Clinical Outcome of Adults with Childhood-Onset Gh Deficiency. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2007, 157, 5, 589-596.

Kod badania	Referencja
Hoybye, 2010	Hoybye, C. et al. Clinical Features of Gh Deficiency and Effects of 3 Years of Gh Replacement in Adults with Controlled Cushing's Disease. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2010, 162, 4, 677-684.
Kelestimur 2005	Kelestimur F. et al. Sheehan's Syndrome: Baseline Characteristics and Effect of 2 Years of Growth Hormone Replacement Therapy in 91 Patients in Kims - Pfizer International Metabolic Database. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2005, 152, 4, 581-587.
Kendall-Taylor 2005	Kendall-Taylor P. et al. The Clinical, Metabolic and Endocrine Features and the Quality of Life in Adults with Childhood-Onset Craniopharyngioma Compared with Adult-Onset Craniopharyngioma. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2005, 152, 4, 557-567.
Klose 2009	Klose M. et al. From Isolated Gh Deficiency to Multiple Pituitary Hormone Deficiency: An Evolving Continuum - a Kims Analysis. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2009, 161, 5-75-83.
Koltowska-Haggstrom 2005	Koltowska-Haggstrom M. et al. Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (Qol-Aghda): Comparison of Normative Reference Data for the General Population of England and Wales with Results for Adult Hypopituitary Patients with Growth Hormone Deficiency. <i>Horm Res.</i> 2005, 64, 1, 46-54.
Koltowska-Haggstrom 2007	Koltowska-Haggstrom M. et al. Using Eq-5d to Derive General Population-Based Utilities for the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (Qol-Aghda). <i>Value Health.</i> 2007, 10, 1, 73-81.
Koltowska-Haggstrom 2008	Koltowska-Haggstrom M. et al. Growth Hormone (Gh) Replacement in Hypopituitary Adults with Gh Deficiency Evaluated by a Utility-Weighted Quality of Life Index: A Precursor to Cost-Utility Analysis. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2008, 68, 1, 122-129.
Koltowska-Haggstrom 2010	Koltowska-Haggstrom M. et al. Discontinuation of Growth Hormone (Gh) Treatment During the Transition Phase Is an Important Factor Determining the Phenotype of Young Adults with Nonidiopathic Childhood-Onset Gh Deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010, 95, 6, 2646-2654.
Kreitschmann-Andermahr 2008	Kreitschmann-Andermahr I. et al. Growth Hormone Deficient Patients after Traumatic Brain Injury--Baseline Characteristics and Benefits after Growth Hormone Replacement--an Analysis of the German Kims Database. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2008, 18, 6, 472-478.
Kreitschmann-Andermahr 2012	Kreitschmann-Andermahr I. et al. Variation of the Baseline Characteristics and Treatment Parameters over Time: An Analysis of 15 Years of Growth Hormone Replacement in Adults in the German Kims Database. <i>Pituitary.</i> 2012, 572-80.
Krzyzanowska-Wittermayer 2018	Krzyzanowska-Wittermayer K. et al. New Neoplasm During Gh Replacement in Adults with Pituitary Deficiency Following Malignancy: A Kims Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2018, 103, 2, 523-531.
Lissett 2003	Lissett C. A. et al. Determinants of IGF-I Status in a Large Cohort of Growth Hormone-Deficient (Ghd) Subjects: The Role of Timing of Onset of Ghd. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2003, 59, 6, 773-778.
Luger 2011	Luger A. et al. Lessons Learned from 15 Years of Kims and 5 Years of Acrostudy. <i>Horm Res Paediatr.</i> 2011, 76, 33-38.
Maiter 2006	Maiter D. et al. Baseline Characteristics and Response to Gh Replacement of Hypopituitary Patients Previously Irradiated for Pituitary Adenoma or Craniopharyngioma: Data from the Pfizer International Metabolic Database. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2006, 155, 2, 253-260.
Mattsson 2008	Mattsson A. et al. Multidimensional Reference Regions for IGF-I, IGFBP-2 and IGFBP-3 Concentrations in Serum of Healthy Adults. <i>Growth Horm IGF Res.</i> 2008, 18, 6, 506-516.
Meyer 2008	Meyer S. et al. Association of Col1a1 Sp1 Polymorphism with the Effect of Subcutaneously Injected Recombinant Hgh in Gh-Deficient Adults. <i>Pharmacogenomics.</i> 2008, 9, 8, 1017-1026.
Meyer 2009a	Meyer S. et al. Growth Hormone Dose in Growth Hormone-Deficient Adults Is Not Associated with IGF-1 Gene Polymorphisms. <i>Pharmacogenomics.</i> 2009, 10, 2, 293-302.
Meyer 2009b	Meyer S. et al. Association of the Exon 3 Deleted/Full-Length Ghr Polymorphism with Recombinant Growth Hormone Dose in Growth Hormone-Deficient Adults. <i>Pharmacogenomics.</i> 2009, 10, 10, 1599-1608.

Kod badania	Referencja
Mitra 2017	Mitra M. et al. Social, Educational and Vocational Outcomes in Patients with Childhood-Onset and Young-Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2017, 86, 4, 526-533.
Monson 2007	Monson J. et al. Growth Hormone (Gh) Replacement Decreases Serum Total and Ldl-Cholesterol in Hypopituitary Patients on Maintenance Hmg Coa Reductase Inhibitor (Statin) Therapy. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2007, 67, 4, 623-628.
Moock 2011	Moock J. et al. Prediction of Improvement in Quality of Life (Qol-Aghda) in Adults with Growth Hormone Deficiency by Normative Reference Limits: Data of the German Kims Cohort. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2011, 21, 5, 272-278.
Muzsnai 2007	Muzsnai A. et al. Appropriate Sampling Times for Growth Hormone (Gh) Measurement During Insulin Tolerance Testing (Itt) in Children. <i>Horm Res</i> . 2007, 68, 205-206.
Paisley 2004	Paisley A. et al. The Challenges of Reliance on Insulin-Like Growth Factor I in Monitoring Disease Activity in Patients with Acromegaly. <i>Horm Res</i> . 2004, 62, 83-88.
Popovic 2010	Popovic V. et al. Serum Insulin-Like Growth Factor I (Igf-I), Igf-Binding Proteins 2 and 3, and the Risk for Development of Malignancies in Adults with Growth Hormone (Gh) Deficiency Treated with Gh: Data from Kims (Pfizer International Metabolic Database). <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2010, 95, 9, 4449-4454.
Ragnarsson 2012	Ragnarsson O. et al. Comorbidity and Cardiovascular Risk Factors in Adult Gh Deficiency Following Treatment for Cushing's Disease or Non-Functioning Pituitary Adenomas During Childhood. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2012, 166, 4, 593-600.
Ragnarsson 2014	Ragnarsson O. et al. The Relationship between Glucocorticoid Replacement and Quality of Life in 2737 Hypopituitary Patients. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2014, 171, 5, 571-579.
Saller 2006	Saller B. et al. Healthcare Utilization, Quality of Life and Patient-Reported Outcomes During Two Years of Gh Replacement Therapy in Gh-Deficient Adults- Comparison between Sweden, the Netherlands and Germany. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2006, 154, 6, 843-850.
Schneider 2015	Schneider H. et al. Proposal of a Clinical Response Score and Predictors of Clinical Response to 2 Years of Gh Replacement Therapy in Adult Gh Deficiency. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2015, 173, 6, 843-851.
Siyambalapitiya 2009	Siyambalapitiya S. et al. Cross-Sectional Analysis of Testosterone Therapies in Hypopituitary Men on Stable Pituitary Hormone Replacement. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2009, 70, 6, 907-913.
Spielhagen 2011	Spielhagen C. et al. The Benefit of Long-Term Growth Hormone (Gh) Replacement Therapy in Hypopituitary Adults with Gh Deficiency: Results of the German Kims Database. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2011, 21, 1, 1-10.
Svensson 2004	Svensson J. et al. Three-Years of Growth Hormone (Gh) Replacement Therapy in Gh-Deficient Adults: Effects on Quality of Life, Patient-Reported Outcomes and Healthcare Consumption. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2004, 14, 3, 207-215.
Svensson 2007	Svensson J. et al. Growth Hormone (Gh) Replacement Therapy in Gh Deficient Adults: Predictors of One-Year Metabolic and Clinical Response. <i>Growth Horm IGF Res</i> . 2007, 17, 1, 67-76.
Svensson 2009	Svensson J. et al. Safety Aspects of Gh Replacement. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009, 161, 565-74.
Thankamony 2016	Thankamony A. et al. Predictors of Insulin-Like Growth Factor-I Responses to Growth Hormone Replacement in Young Adults with Growth Hormone Deficiency. <i>Horm Res Paediatr</i> . 2016, 85, 6, 379-388.
Thomas 2009	Thomas J. et al. Adult Gh Deficiency Throughout Lifetime. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009, 161, 597-5106.
Toogood 2007	Toogood A. Growth Hormone Tests: Are They All the Same? <i>Horm Res</i> . 2007, 68, 5, 66-67.
Toogood 2012	Toogood A. et al. Similar Clinical Features among Patients with Severe Adult Growth Hormone Deficiency Diagnosed with Insulin Tolerance Test or Arginine or Glucagon Stimulation Tests. <i>Endocr Pract</i> . 2012, 18, 3, 325-334.



Kod badania	Referencja
Tritos 2011	Tritos N. et al. Unreplaced Sex Steroid Deficiency, Corticotropin Deficiency, and Lower Igf-I Are Associated with Lower Bone Mineral Density in Adults with Growth Hormone Deficiency: A Kims Database Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2011, 96, 5, 1516-1523.
Tritos 2012	Tritos N.A. et al. A Longer Interval without Gh Replacement and Female Gender Are Associated with Lower Bone Mineral Density in Adults with Childhood-Onset Gh Deficiency: A Kims Database Analysis. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2012, 167, 3, 343-351.
Tritos 2013	Tritos N.A. et al. Predictors of the Effects of 4 Years of Growth Hormone Replacement on Bone Mineral Density in Patients with Adult-Onset Growth Hormone Deficiency - a Kims Database Analysis. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 2013, 79, 2, 178-184.
Tritos 2014	Tritos N.A. et al. Effects of Long-Term Growth Hormone Replacement in Adults with Growth Hormone Deficiency Following Cure of Acromegaly: A Kims Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014, 99, 6, 2018-2029.
van Beek 2010	van Beek A.P. et al. The Pituitary Gland and Age-Dependent Regulation of Body Composition. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2010, 95, 8, 3664-3674.
Verhelst 2005	Verhelst J. et al. Baseline Characteristics and Response to 2 Years of Growth Hormone (Gh) Replacement of Hypopituitary Patients with Gh Deficiency Due to Adult-Onset Craniopharyngioma in Comparison with Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenoma: Data from Kims (Pfizer International Metabolic Database). <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2005, 90, 8, 4636-4643.
Verhelst 2011	Verhelst J. et al. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in 2479 Hypopituitary Patients with Adult-Onset Gh Deficiency before Gh Replacement: A Kims Analysis. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2011, 165, 6, 881-889.
Verhelst 2018	Verhelst J. et al. The Prevalence of the Metabolic Syndrome and Associated Cardiovascular Complications in Adult-Onset Ghd During Gh Replacement: A Kims Analysis. <i>Endocr Connect</i> . 2018, 7, 5, 653-662.
Vila 2015	Vila G. et al. Pregnancy Outcomes in Women with Growth Hormone Deficiency. <i>Fertil Steril</i> . 2015, 104, 5, 1210-1217.
Wilton 2009	Wilton P. Treatment with Gh in Adults with Gh Deficiency. Foreword. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2009, 161, 51-2.
Yuen 2013	Yuen K. et al. Clinical Characteristics and Effects of Gh Replacement Therapy in Adults with Childhood-Onset Craniopharyngioma Compared with Those in Adults with Other Causes of Childhood-Onset Hypothalamic-Pituitary Dysfunction. <i>Eur J Endocrinol</i> . 2013, 169, 4, 511-519.
Yuen 2014	Yuen K.C. et al. Primary Treatment Regimen and Diabetes Insipidus as Predictors of Health Outcomes in Adults with Childhood-Onset Craniopharyngioma. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014, 99, 4, 1227-1235.
Yuen 2018	Yuen K.C. et al. Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults with Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2018, 103, 2, 768-777.

## 8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Bollerslev 2005	Bollerslev J. et al. Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH deficiency: effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2005, 153 379-387.
Dubiel 2018	Dubiel R. et al. Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) During Rehabilitation From Traumatic Brain Injury. <i>Frontiers in Endocrinology</i> . 2018, 9, 520.
Jorgensen 2011	Jorgensen 2011 A.P. et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> 21. 2011, 69-75.

## 8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Abrahamsen 2004	Abrahamsen B. et al. Dose-, IGF-I- and sex-dependent changes in lipid profile and body composition during GH replacement therapy in adult onset GH deficiency. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2004, 150 671-679.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy
Albert 2004	Albert S.G. et al. Low-dose recombinant human growth hormone as adjuvant therapy to lifestyle modifications in the management of obesity. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2004, 89, 695-701.	Nieodpowiedni przedział czasowy
Albert 2007	Albert S.G. et al. The effects of recombinant human growth hormone (rhGH) supplementation on adipokines and C-reactive protein in obese subjects. <i>Growth Hormone and IGF Research</i> . 2007, 17, 19-25.	Nieodpowiedni przedział czasowy
Attanasio 1997	Attanasio A.F. et al. Adult Growth Hormone (GH)-Deficient Patients Demonstrate Heterogeneity Between Childhood Onset and Adult Onset Before and During Human GH Treatment. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1997, 82, 1, 82-88.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Attanasio 2004	Attanasio A.F. et al. Continued GrowthHormone(GH) Treatment after Final Height Is Necessary to Complete Somatic Development in Childhood-Onset GH-Deficient Patients. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2004, 89, 10, 4857-4862.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy
Attanasio 2005	Attanasio A.F. et al. Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood. <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 2005, 90, 4525-4529.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy
Beauregard 2008	Beauregard C. et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2008, 93, 2063-2071.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Bell 1999	Bell W. et al. Strength and its relationship to changes in fat-free mass, total body potassium, total body water and IGF-1 in adults with growth hormone deficiency: effect of treatment with growth hormone. <i>Annals of Human Biology</i> . 1999, 26, 63-78.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Bell 2000	Bell W. et al. Effect of recombinant human growth hormone on regional tissue distribution in growth hormone-deficient males. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2000, 904, 576-583.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Bell 2004	Bell W. et al. Somatic Characteristics and Cardiovascular Risk Factors in Growth Hormone Deficiency: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of Treatment With Recombinant Human Growth Hormone. <i>American Journal of Human Biology</i> . 2004, 16, 533-543.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Bengtsson 1993	Bengtsson B. et al. Treatment of Adults with Growth Hormone (GH) Deficiency with Recombinant Human GH. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1993, 76, 2, 309-317.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Beshyah 1995a	Beshyah S.A. et al. Replacement treatment with biosynthetic human growth hormone in growth hormone-deficient. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1995, 42, 73-84.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Beshyah 1995b	Beshyah S.A. Abnormal body-composition and reduced bone mass in growth-hormone deficient hypopituitaryadults. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1995, 42, 179-189.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bex 2002	Bex M. et al. The Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Metabolism in Adult-Onset Growth Hormone Deficiency: A 2-Year Open Randomized Controlled Multicenter Trial. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . 2002, 17, 6, 1081-1094.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Bollerslev 2006	Bollerslev J. et al. Positive effects of a physiological dose of GH on markers of atherogenesis: a placebo-controlled study in patients with adult-onset GH deficiency. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2006, 154, 537-543.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Bostoganashvili 2017	Bostoganashvili N. et al. The impact of 12-months growth hormone replacement therapy on lipid metabolism and adipose tissue distribution in Georgian patients with adult growth hormone deficiency. <i>Georgian Medical News</i> . 2017, 12, 273, 36-41.	Nieodpowiednia interwencja.
Brabant 1997	Brabant B. et al. Biosynthetic human growth hormone (norditropin) replacement therapy in adults with acquired growth hormone deficiency. <i>Endocrinology and Metabolism. Supplement</i> . 1997, 4, 58.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Bramnert 2003	Bramnert M. et al. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> [Internet]. 2003, 88, 4, 1455-1463.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Burman 1995	Burman P. et al. Quality of Life in Adults with Growth Hormone (GH) Deficiency: Response to Treatment with Recombinant Human GH in a Placebo-Controlled 6-Month Trial. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1995, 80, 12, 3585-3590.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Carroll 1997	Carroll P.V. et al. The effects of two doses of replacement growth hormone on the biochemical, body composition and psychological profiles of growth hormone-deficient adults. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 1997, 137, 146-153.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Chihara 2004	Chihara K. et al. Adult GH deficiency in Japanese patients: effects of GH treatment in a randomised, placebo-controlled trial. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2004, 151, 343-350.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Chihara 2006 a	Chihara K et al. Effect of growth hormone treatment on trunk fat accumulation in adult GH-deficient Japanese patients: a randomised, placebocontrolled trial. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2008, 22, 10, 1973-1979.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Chihara 2006 b	Chihara K. et al. Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency: A randomised, placebo-controlled study. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> . 2006, 16, 132-142.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Chihara 2008 a	Chihara K et al. Efficacy and safety of individualized growth hormone treatment in adult Japanese patients with growth hormone deficiency. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> . 2008, 18, 394-403.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Chihara 2008 b	Chihara K. et al. Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency: A randomised, placebo-controlled study. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> . 2006, 16, 132-142.	Nieodpowiednia interwencja.
Chihara 2010	Chihara K. et al. Dose-dependent changes in body composition during growth hormone (GH) treatment in Japanese patients with adult GH deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> . 2010, 20, 205-211.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Chikani 2016	Chikani V. et al. Growth hormone (GH) enhances anaerobic capacity: impact on physical function and quality of life in adults with GH deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2016, 85, 660-668.	Nieodpowiednia interwencja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Chipman 1997	Chipman J.J. et al. The safety profile of GH replacement therapy in adults. <i>Clin Endocrinol</i> 1997, 46, 473-81.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Christ 1997	Christ E.R. et al. The importance of growth hormone in the regulation of erythropoiesis, red cell mass, and plasma volume in adults with growth hormone deficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1997, 82, 2985-2990.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Christ 2004	Christ E.R. et al. Effects of growth hormone (GH) replacement therapy on lowdensity lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics in adult patients with GH deficiency: a stable isotope study. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2004, 89, 1801-1807.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Chung 1994	Chung Y.S. et al. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency; thrice weekly low dose administration. <i>Journal of Korean Medical Science</i> . 1994, 9, 169-178.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Cittadini 2009	Cittadini A. et al. Growth Hormone Deficiency in Patients with Chronic Heart Failure and Beneficial Effects of Its Correction. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2009, 94, 9, 3329-3336.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Cittadini 2013	Cittadini A. et al. Growth Hormone Replacement Delays the Progression of Chronic Heart Failure Combined With Growth Hormone Deficiency. <i>JACC: Heart Failure</i> . 2013, 1, 4, 325-330.	Nieodpowiednia interwencja.
Conway 2009	Conway G.S. et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2009, 160, 899-907.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Cuneo 1998	Cuneo R.C. et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1998, 83, 1, 107-116.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
de Boer 1996	de Boer H. et al. Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men. 1996, 20, 6, 580-587.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Degerblad 1990	Degerblad M. et al. Physical and psychological capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. <i>Acta Endocrinologica (Copenh)</i> . 1990, 123, 185-193.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Deijen 1998	Deijen J.B. et al. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. <i>Psychoneuroendocrinology</i> . 1998, 23, 45-55.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
de Novaes Soares 1999	de Novaes Soares C. et al. Impact of recombinant human growth hormone (rh-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults. <i>Arq Neuropsiquiatr</i> . 1999, 57, 2-A, 182-189.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Drake 2003	Drake W.M. et al. The Effect of Cessation of Growth Hormone (GH) Therapy on Bone Mineral Accretion in GH-Deficient Adolescents at the Completion of Linear Growth. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2003, 88, 4, 1658-1663.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Ezzat 2002	Ezzat S. et al. Gender-specific responses of lean body composition and non-gender-specific cardiac function improvement after GH replacement in GH-deficient adults. Erratum appears in <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2002, 87, 2725-2733.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Fernholm 2000	Fernholm R. et al. Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2000, 85, 4104-4112.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Filipsson-Nystrom 2012	Nystrom-Nystrom H. et al. Discontinuing Long-Term GH Replacement Therapy—A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial in Adult GH Deficiency. <i>Clin Endocrinol Metab.</i> 2012, 97, 9, 3185-3195.	Nieodpowiednia interwencja.
Fisker 1998	Fisker S. et al. Growth hormone (GH) substitution for one year normalizes elevated GH-binding protein levels in GH-deficient adults secondary to a reduction in body fat. A placebo-controlled trial. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research.</i> 1998, 8, 105-112.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Florkowski 1996	Florkowski C.M. et al. Growth Hormone Replacement does Not Improve Psychological Well-being in Adult Hypopituitarism: a Randomized Crossover Trial. <i>Psychoneuroendocrinology.</i> 1998, 23, 1, 57-63.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Gibney 2003	Gibney J. et al. Effect of growth hormone (GH) on glycerol and free fatty acid metabolism during exhaustive exercise in GH-deficient adults. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.</i> 2003, 88, 1792-1797.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Gilchrist 2002	Gilchrist F.J. et al. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. <i>Clinical Endocrinology.</i> 2002, 57, 363-370.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Gilsanz-Peral 1994	Gilsanz-Peral A. et al. Effects of treatment with rhGH in adults with GH deficiency. <i>Endocrinologia.</i> 1994, 41, 35-39.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Giusti 1998	Giusti M. et al. Impact of Recombinant Human Growth Hormone Treatment on Psychological Profiles in hypopituitary patients with Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. <i>European Journal of Clinical Investigation.</i> 1998, 28, 13-19.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Gomez 2000	Gomez J.M. et al. Effects of long-term treatment with GH in the bone mineral density of adults with hypopituitarism and GH deficiency and after discontinuation of GH replacement. <i>Hormone and Metabolic Research.</i> 2000, 32, 66-70.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Gonzalez 2017	Gonzalez S. et al. Effects of human recombinant growth hormone on exercise capacity, cardiac structure, and cardiac function in patients with adult-onset growth hormone deficiency. <i>Journal of International Medical Research.</i> 2017, 0, 0, 1-12.	Nieodpowiednia interwencja.
Gonzalez 2018	Gonzalez S. et al. Effects of Growth Hormone Replacement on Peripheral Muscle and Exercise Capacity in Severe Growth Hormone Deficiency. 2018, 9, 56, 1-7.	Nieodpowiednia interwencja.
Hansen 1995	Hansen T.B. et al. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Clinical Endocrinology.</i> 1995, 43, 689-696.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Hansen 1996	Hansen T.B. et al. Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.</i> 1996, 81, 2252-3359.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Hoffman 2004	Hoffman A.R. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset GH deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo controlled trial. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.</i> 2004, 89, 2048-2056.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Howard 1998	Howard B. et al. Effects of Physiological Growth Hormone (GH) Therapy on Cognition and Quality of Life in Patients with Adult-Onset GH Deficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.</i> 1998, 83, 9, 3184-3189.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Hoybye 2003	Hoybye C. et al. Growth hormone treatment improves body composition in adults with Prader-Willi syndrome. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2003, 58, 5.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Hwu 1997	Hwu C.M. et al. Growth hormone (GH) replacement reduces total body fat and normalizes insulin sensitivity in GH-deficient adults: a report of one-year clinical experience. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1997, 82, 3285-3292.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Hylstrup 2012	Hylstrup L. et al. Growth hormone effects on cortical bone dimensions in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency. <i>Osteoporos Int</i> . 2012, 23, 2219-2226.	Nieodpowiednia interwencja.
Ismailogullari 2009	Ismailogullari S. et al. Sleep architecture in Sheehan's syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy. <i>Elsevier</i> . 2009, 34, 212-219.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Janssen 1997	Janssen Y. J.H. et al. A Low Starting Dose of Genotropin in Growth Hormone-Deficient Adults. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1997, 82, 1, 129-135.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Johannsson 1995	Johannsson G. et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1995, 81, 1575-1581.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Johannsson 1997	Johannsson G. et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1997, 82, 727-734.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Kann 1998	Kann P. et al. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1998, 48, 561-568.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Kehely 2002	Kehely A. et al. Short-Term Safety and Efficacy of Human GH Replacement Therapy in 595 Adults with GH Deficiency: A Comparison of Two Dosage Algorithms. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2002, 87, 5, 1974-1979.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Kotzmann 1996	Kotzmann H. et al. The influence of growth hormone substitution therapy on erythroid and myeloid progenitor cells and on peripheral blood cells in adult patients with growth hormone deficiency. <i>European Journal of Clinical Investigation</i> . 1996, 26, 1175-1181.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Luisetto 1999	Luisetto G. et al. Effect of growth hormone replacement therapy on bone mass, bone metabolism, and body composition in adult patients with growth hormone deficiency. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 1999, 60, 237-249.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy
Mardh 1994	Mardh G. et al. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 european placebo-controlled clinical trials. <i>Endocrinology and Metabolism</i> . 1994, 1, 43-49.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Mardh 1995	Mardh G. et al. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined clinical safety data from clinical trials in 685 patients. <i>Endocrinology and Metabolism</i> . 1995, 2, 11-16.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
McCallum 2005	McCallum R.W. et al. Growth hormone replacement reduces C-reactive protein and large-artery stiffness but does not alter endothelial function in patients with adult growth hormone deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2005, 62, 473-479.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
McGauley 1989	McGauley G.A. Quality of Life Assessment Before and After Growth Hormone Treatment in Adults with Growth Hormone Deficiency. <i>Acta Paediatr Scand</i> [Suppl]. 1989, 356, 70-72.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
McWilliam 2003	McWilliam C.V. et al. Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults with growth hormone deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2003, 59, 467-475.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Mesa 2002	Mesa J. et al. Growth hormone deficiency in adults: effects of replacement therapy on body composition and health-related quality of life. <i>Medicina Clinica</i> . 2002, 120, 41-46.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Miller 2010	Miller K.K. et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2010, 95, 567-577.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Moller 1999	Moller J. et al. Long-term effects of growth hormone (GH) on body fluid distribution in GH deficient adults: a four months double blind placebo controlled trial. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 1999, 140, 11-16.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Nass 1995	Nass R. et al. Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1995, 80, 552-577.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Newman 2011	Newman C.B. et al. Moderate Doses of hGH (0.64 mg/d) Improve Lipids But Not Cardiovascular Function in GH-Deficient Adults with Normal Baseline Cardiac Function. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2011, 96, 1, 122-132.	Nieodpowiednia interwencja.
Norrelund 2000	Norrelund H. Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2000, 85, 1912-1917.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Oertel 2004	Oertel H. et al. The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism. <i>Elsevier</i> . 2004, 29, 839-850.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Pedersen 1999	Pedersen S.B. et al. Regulation of uncoupling protein-2 and -3 by growth hormone in skeletal muscle and adipose tissue in growth hormone-deficient adults. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 1999, 84, 4073-4078.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Rasmusen 2016	Rasmusen M.H. et al. Reversible Albumin-Binding GH Possesses a Potential Once-Weekly Treatment Profile in Adult Growth Hormone Deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2016, 101, 3, 988-998.	Nieodpowiednia interwencja.
Rodriguez-Arao 1998	Rodriguez-Arao J. et al. Serum collagen crosslinks as markers of bone turn-over during GH replacement therapy in growth hormone deficient adults. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1998, 48, 455-462.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Rosenfalck 1999	Rosenfalck A.M. et al. The effect of the deterioration of insulin sensitivity on beta-cell function in growth hormone-deficient adults following 4-month growth hormone replacement therapy. <i>Growth Hormone and IGF Research</i> . 1999, 9, 96-105.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Salomon 1989	Salomon F. et al. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. <i>New England Journal of Medicine</i> . 1989, 321, 1797-1803.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Sathivageeswaran 2007	Sathivageeswaran M. et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2007, 156, 439-447.	Nieodpowiedni przedział czasowy.



Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Shalet 2003	Shalet S.M. et al. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on Bone in Postpubertal GH-Deficient Patients: A 2-Year Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2003, 88, 9, 4124-4129.	Nieodpowiednia interwencja.
Smith 2002a	Smith J.C. et al. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2002, 56, 493-501.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Smith 2002b	Smith J.C. et al. Effects of GH on lipid peroxidation and neutrophil superoxide anion-generating capacity in hypopituitary adults with GH deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2002, 56, 449-455.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Snel 1995	Snel Y.E. et al. Energy and macronutrient intake in growth hormone-deficient adults: the effect of growth hormone replacement. <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> . 1995, 49, 492-500.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Sneppen 2001a	Sneppen S.B. et al. Cardiac Effects of Low-Dose Growth Hormone Replacement Therapy in Growth Hormone-Deficient Adults. <i>Horm Res</i> . 2002, 58, 21-29.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Sneppen 2001b	Sneppen S.B. et al. Bone mineral content and bone metabolism during physiological GH treatment in GH-deficient adults - an 18-month randomised, placebo-controlled, double blinded trial. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2002, 146, 187-195.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy
Snyder 2007	Snyder P.J. et al. Effect of Growth Hormone Replacement on BMD in Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . 2007, 22, 5, 762-770.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Soares 1999	Soares C.N. et al. Impact of recombinant human growth hormone (RH-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults. A placebo-controlled trial. <i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i> . 1999, 57, 182-189.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Sonksen 1991	Sonksen P.H. et al. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency. <i>Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement</i> . 1991, 80, 139-146.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Stiegler 1994	Stiegler C. et al. One year of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. <i>Endocrinology and Metabolism</i> . 1994, 1, 37-42.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Ueland 2002	Ueland T. et al. Effects of 12 Months of GH Treatment on Cortical and Trabecular Bone Content of IGFs and OPG in Adults with Acquired GH Deficiency: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 2002, 87, 6, 2760-2763.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Urushihara 2007	Urushihara H. et al. Heterogeneity in responsiveness of perceived quality of life to body composition changes between adult- and childhood-onset Japanese hypopituitary adults with GH deficiency during GH replacement. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2007, 156, 637-645.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Underwood 2003	Underwood L.E. et al. Growth hormone (GH) dose response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2003, 88, 5273-5280.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.
Vahl 2000	Vahl N. et al. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2000, 85, 1874-1881.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiedni przedział czasowy.

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Verhelst 1997	Verhelst J. et al. Two years of replacement therapy in adults with growth hormone deficiency. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1997, 47, 485-494.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Wallymahmed 1997	Wallymahmed M.E. et al. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. <i>Clinical Endocrinology</i> . 1997, 47, 439-446.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Webster 1997	Webster J.M. et al. The effect of growth hormone replacement therapy for up to 12 months on lipoprotein composition and lipoprotein(a) in growth hormone-deficient adults. <i>Atherosclerosis</i> . 1997, 133, 115-121.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Weaver 1994	Weaver J.U. et al. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on indices of bone remodelling and bone mineral density in hypopituitary growth hormone-deficient adults. <i>Endocrinology and Metabolism</i> . 1994, 3, 55-61.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Whitehead 1992	Whitehead H.M. et al. Growth hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: results of a 13-month placebo controlled cross-over study. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> . 1992, 36, 45-52.	Nieodpowiedni przedział czasowy.
Yuen 2013	Yuen K.C.V. et al. A long-acting human growth hormone with delayed clearance (VRS-317): results of a double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study in growth hormone-deficient adults. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2013, 98, 2595-2603.	Nieodpowiednia interwencja.

## 8.11 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.11.1 Kwestionariusz HSCL-58

HSCL-58 (ang. *Hopkins Symptom Checklist-58*) to kwestionariusz składający się z 58 pozycji, z których każda oceniana jest przez pacjenta w 4-stopniowej skali. Niska punktacja odpowiada lepszej jakości życia. Poniżej przedstawiono 58 pozycji z tego kwestionariusza, wraz z 4-stopniową skalą:

1. *Headaches*
2. *Nervousness or shakiness inside*
3. *Being unable to get rid of bad thoughts or ideas*
4. *Faintness or dizziness*
5. *Loss of sexual interest or pleasure*
6. *Feeling critical of others*
7. *Bad dreams*
8. *Difficulty in speaking when you are excited*
9. *Trouble remembering things*
10. *Worried about sloppiness or carelessness*
11. *Feeling easily annoyed or irritated*
12. *Pains in the heart of chest*
13. *Itching*
14. *Feeling low in energy or slowed down*
15. *Thoughts of ending your life*
16. *Sweating*
17. *Trembling*
18. *Feeling confused*
19. *Poor appetite*
20. *Crying easily*
21. *Feeling shy or uneasy with the opposite sex*
22. *A feeling of being trapped or caught*
23. *Suddenly scared for no reason*
24. *Temper outbursts you could not control*
25. *Constipation*
26. *Blaming yourself for things*
27. *Pains in the lower part of your back*

28. *Feeling blocked or stymied in getting things done*
29. *Feeling lonely*
30. *Feeling blue*
31. *Worrying or stewing about things*
32. *Feeling no interest in things*
33. *Feeling fearful*
34. *Your feelings being easily hurt*
35. *Having to ask others what you should do*
36. *Feeling others do not understand you or are unsympathetic*
37. *Feeling that people are unfriendly or dislike you*
38. *Having to do things very slowly in order to be sure you are doing them right*
39. *Heart pounding or racing*
40. *Nausea or upset stomach*
41. *Feeling inferior to others*
42. *Soreness of your muscles*
43. *Loose bowel movements*
44. *Difficulty in falling asleep or staying asleep*
45. *Having to check and double check what you do*
46. *Difficulty making decisions*
47. *Wanting to be alone*
48. *Trouble getting your breath*
49. *Hot or cold spells*
50. *Having to avoid certain places or activities because they frighten you*
51. *Your mind going blank*
52. *Numbness or tingling in parts of your body*
53. *A lump in your throat*
54. *Feeling hopeless about the future*
55. *Trouble concentrating*
56. *Weakness in parts of your body*
57. *Feeling tense or keyed up*
58. *Heavy feelings on your arms or legs*

*Items of the HSCL are rated on four-point scale of distress as follows: 1 = not-at-all; 2 = a little bit; 3 = quite a bit; 4 = extremely. (HSCL)*

Źródło: Derogatis L.R. et al. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. Behavioral Science. 1974, 19. [http://www.scalesandmeasures.net/files/files/Hopkins%20Symptom%20Checklist%20\(1974\).pdf](http://www.scalesandmeasures.net/files/files/Hopkins%20Symptom%20Checklist%20(1974).pdf) [dostęp: 8.04.2019r.]

## 8.11.2 Kwestionariusz SF-36

SF-36 (ang. *Short form-36 general health survey*) to kwestionariusz składający się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń dotyczących 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźniki te można sumować w dwie skale - fizyczną i psychiczną. Wskaźnik jakości życia to wynik sumy punktów ze wszystkich 8 skal jakości życia umożliwiający ogólną ocenę stanu zdrowia. Według polskiej wersji kwestionariusza najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia. We włączonych do analizy badaniach kwestionariusz ten wykorzystano w domenie witalności oraz z podziałem na ocenę zdrowia psychicznego i fizycznego, odpowiednio w badaniu Jorgensen 2011 i Dubiel 2018.

### Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36

(wersja polska)

#### 1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:

- Doskonały                                       Dobry                                       Niezadowolający  
 Bardzo dobry                                     Zadowolający

#### 2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu                       Bardzo podobnie jak rok temu    Dużo gorzej niż rok temu  
 Trochę lepiej teraz niż rok temu            Trochę gorzej niż rok temu

#### 3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza Twoje możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza wcale
czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania			
czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub gólfu			
podnoszenie lub dźwiganie zakupów			
pokonywanie kilku pięter schodów			
pokonywanie jednego piętra schodów			

schylanie się lub przyklękanie			
spacer dłuższy niż 1 km			
spacer ok. 500 m			
spacer ok. 100 m			
kąpiel lub ubieranie się			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności		
gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)		
ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności		
wystąpienie trudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności		

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności		
osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałeś(-abyś)		
niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- Nie, wcale  Czasami  Bardzo duży  
 Rzadko  Nawet bardzo

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- Nigdy  Bardzo rzadko  Rzadko  
 Wyjątkowo  Często  Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- Wcale  Średnio  Bardzo  
 Trochę  Nawet bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Mало czasu	Większość czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						
h) byłeś(-aś) szczęśliwy(-a)						
i) byłeś(-aś) zmęczony(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas                                     Część czasu                                     Wcale  
 Większość czasu                                 Mало czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

Źródło: Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36-wersja polska. Kardiologia Polska. 2009, 67, 1166-1169. <https://kardiologia.pamw.pl.z.cms.pl/en/node/10263/pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]



### 8.11.3 Formularz KIMS PLSF (pytanie 11)

Pytanie 11 kwestionariusza KIMS PLSF (ang. *Patient Life Situation Form*) dotyczy podejmowania aktywności fizycznej przez pacjenta w wolnym czasie.

11 Are you physically active in your leisure time?

(Put a cross on the line below to describe your physical activity during the past two weeks)

Totally inactive

Extremely active

Źródło: Abs R, Feldt-Rasmussen U. Growth Hormone Deficiency in Adults. 10 years of KIMS. Oxford PharmaGenesis, Oxford 2004.

## 8.11.4 Kwestionariusz AGHDA

AGHDA (ang. *Assesment of Growth Hormone Deficiency in Adults*) to kwestionariusz specyficzny dla choroby, jednowymiarowy, oparty na potrzebach pacjentów. Skala AGHDA to zakres od 0 do 25, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

### Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) Wersja polska

(tłumaczenie i walidacja: Małgorzata Karbownik-Lewińska, Andrzej Lewiński, Stephen McKenna, Agnieszka Kokoszko, Sławomir Mucha, Jan Komorowski, Barbara Krzyżanowska-Swiniarska, Maria Gryczyńska, Jerzy Sowiński, Roman Junik, David Meads, Maria Kołtowska-Haggström, 2008 rok)

Ten kwestionariusz zawiera pewne stwierdzenia, które mogą Pana/Pani dotyczyć. Proszę uważnie przeczytać poniższe zdania i zaznaczyć krzyżykiem odpowiedź: TAK — jeśli dane stwierdzenie Pana/Pani dotyczy lub NIE — jeśli nie dotyczy

Proszę zawsze zaznaczyć jedną odpowiedź przy **każdym** zdaniu.  
Proszę zaznaczyć tę odpowiedź, która częściej Pana/Pani dotyczy.

	TAK	NIE
Z trudnością kończę to, co zacząłem/zaczęłam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
W ciągu dnia czuję się bardzo ospały/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Często czuję się samotnie, nawet gdy jestem wśród ludzi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muszę przeczytać tekst kilkakrotnie, zanim go zrozumiem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TAK	NIE
Mam kłopoty z nawiązywaniem znajomości	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wkładam wiele wysiłku w wykonanie prostych czynności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Z trudem panuję nad swoimi emocjami	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kiedy mówię, często tracę wątek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TAK	NIE
Brak mi wiary w siebie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Często zmuszam się, żeby coś zrobić	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Często odczuwam niepokój		
	TAK	NIE
Mam wrażenie, że sprawiam ludziom zawód	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Źle się czuję w towarzystwie osób, których nie znam zbyt dobrze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nawet kiedy nic nie zrobiłem/am, czuję się bardzo zmęczony/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TAK	NIE
Czasami jestem w głębokim psychicznym dołku	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jeśli to możliwe, unikam odpowiedzialności	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unikam towarzystwa osób, których dobrze nie znam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TAK	NIE
Wydaje mi się, że jestem ciężarem dla innych	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Często zapominam, co mi powiedziano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mam kłopoty z zaplanowaniem tego, co będę robił/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ludzie łatwo mnie denerwują	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	TAK	NIE
Często czuję się zbyt zmęczony/a, żeby zrobić to co muszę	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zmuszam się do robienia tego, co do mnie należy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Często muszę walczyć ze sobą, żeby nie zasnąć w ciągu dnia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamięć mnie zawodzi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Proszę wrócić do pierwszego pytania i upewnić się, że przy **każdym** zdaniu została  
zaznaczona odpowiedź TAK lub NIE.  
Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza.

Źródło: Karbownik-Lewińska et al. Polska wersja kwestionariusza oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu - 4-etapowy proces tłumaczenia i walidacji. Endokrynologia Polska. 2008, 59, 5.

### 8.11.5 Skala FIM

FIM (ang. *Functional Independence Measure*) to pomiar niezależności funkcjonalnej składający się z 18 zagadnień, z których każde oceniane jest w skali 7-punktowej, w zakresie od 1 (całkowita zależność) do 7 (całkowita niezależność).

Skala FIM [wg 4]

Czynność	Stopień samodzielności	Wynik
Samoobsługa	Spożywanie posiłków	
	Dbalność o wygląd zewnętrzny	
	Kąpiel	
	Ubieranie górnej części ciała	
	Ubieranie dolnej części ciała	
	Toaleta	
Kontrola zwieraczy	Oddawanie moczu	
	Oddawanie stolca	
Mobilność	Przechodzenie z łóżka na krzesło lub wózek inwalidzki	
	Siadanie na muszli klozetowej	
	Wchodzenie pod prysznic lub do wanny	
Lokomocja	Chodzenie lub jazda na wózku inwalidzkim	
	Schody	
Komunikacja	Zrozumienie	
	Wypowiadanie się	
Świadomość społeczna	Kontakty międzyludzkie	
	Rozwiązywanie problemów	
	Pamięć	
<b>Suma</b>		

Maksymalny wynik w tej skali to 126 punktów, minimalny – 18.

Źródło: [https://pracownik.kul.pl/files/93237/public/wypalenie/rozdzial\\_4.\\_wysokinski\\_fi-decki-1.pdf](https://pracownik.kul.pl/files/93237/public/wypalenie/rozdzial_4._wysokinski_fi-decki-1.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.6 Skala DRS

DRS (ang. *Disability Rating Scale*) to skala oceny niepełnosprawności opracowana na potrzeby śledzenia postępów u pacjentów po TBI. Maksymalna liczba punktów to 29, która odpowiada stanowi wegetatywnemu, z kolei 0 przypisane jest pacjentom bez niepełnosprawności.

### DISABILITY RATING SCALE:

Disability Rating Scale ratings to be completed within 72 hours after Rehab. Admission. And within 72 hours before Rehab. Discharge.

#### A. EYE OPENING:

- (0) Spontaneous  
 (1) To Speech  
 (2) To Pain  
 (3) None

**0-SPONTANEOUS:** eyes open with sleep/wake rhythms indicating active arousal mechanisms, does not assume awareness.

**1-TO SPEECH AND/OR SENSORY STIMULATION:** a response to any verbal approach, whether spoken or shouted, not necessarily the command to open the eyes. Also, response to touch, mild pressure.

**2-TO PAIN:** tested by a painful stimulus.

**3-NONE:** no eye opening even to painful stimulation.

#### B. COMMUNICATION ABILITY:

- (0) Oriented  
 (1) Confused  
 (2) Inappropriate  
 (3) Incomprehensible  
 (4) None

**0-ORIENTED:** implies awareness of self and the environment. Patient able to tell you a) who he is; b) where he is; c) why he is there; d) year; e) season; f) month; g) day; h) time of day.

**1-CONFUSED:** attention can be held and patient responds to questions but responses are delayed and/or indicate varying degrees of disorientation and confusion.

**2-INAPPROPRIATE:** intelligible articulation but speech is used only in an exclamatory or random way (such as shouting and swearing); no sustained communication exchange is possible.

**3-INCOMPREHENSIBLE:** moaning, grunting or sounds without recognizable words, no consistent communication signs.

**4-NONE:** no sounds or communications signs from patient.

#### C. MOTOR RESPONSE:

- (0) Obeying  
 (1) Localizing  
 (2) Withdrawing  
 (3) Flexing  
 (4) Extending  
 (5) None

**0-OBEYING:** obeying command to move finger on best side. If no response or not suitable try another command such as "move lips," "blink eyes," etc. Do not include grasp or other reflex responses.

**1-LOCALIZING:** a painful stimulus at more than one site causes limb to move (even slightly) in an attempt to remove it. It is a deliberate motor act to move away from or remove the source of noxious stimulation. If there is doubt as to whether withdrawal or localization has occurred after 3 or 4 painful stimulations, rate as localization.

**2-WITHDRAWING:** any generalized movement away from a noxious stimulus that is more than a simple reflex response.

**3-FLEXING:** painful stimulation results in either flexion at the elbow, rapid withdrawal with abduction of the shoulder or a slow withdrawal with adduction of the shoulder. If there is confusion between flexing and withdrawing, then use pinprick on hands.

**4-EXTENDING:** painful stimulation results in extension of the limb.

**5-NONE:** no response can be elicited. Usually associated with hypotonia. Exclude spinal transection as an explanation of lack of response. Be satisfied that an adequate stimulus has been applied.

#### D. FEEDING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete  
 (1.0) Partial  
 (2.0) Minimal  
 (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.)

**0-COMPLETE:** continuously shows awareness that he knows how to feed and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to feed and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to feed and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to feed and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

#### E. TOILETING (COGNITIVE ABILITY ONLY)

- (0.0) Complete  
 (1.0) Partial  
 (2.0) Minimal  
 (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Rate best response for toileting based on bowel and bladder behavior.

**0-COMPLETE:** continuously shows awareness that he knows how to toilet and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to toilet and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to toilet and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to toilet and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

**F. GROOMING (COGNITIVE ABILITY ONLY)**

- (0.0) Complete
- (1.0) Partial
- (2.0) Minimal
- (3.0) None

Does the patient show awareness of how and when to perform this activity? Ignore motor disabilities that interfere with carrying out this function. (This is rated under Level of Functioning described below.) Grooming refers to bathing, washing, brushing of teeth, shaving, combing or brushing of hair and dressing.

**0-COMPLETE:** continuously shows awareness that he knows how to groom self and can convey unambiguous information that he knows when this activity should occur.

**1-PARTIAL:** intermittently shows awareness that he knows how to groom self and/or can intermittently convey reasonably clearly information that he knows when the activity should occur.

**2-MINIMAL:** shows questionable or infrequent awareness that he knows in a primitive way how to groom self and/or shows infrequently by certain signs, sounds, or activities that he is vaguely aware when the activity should occur.

**3-NONE:** shows virtually no awareness at any time that he knows how to groom self and cannot convey information by signs, sounds, or activity that he knows when the activity should occur.

**G. LEVEL OF FUNCTIONING (PHYSICAL, MENTAL, EMOTIONAL OR SOCIAL FUNCTION)**

- (0.0) Completely Independent
- (1.0) Independent in special environment
- (2.0) Mildly Dependent-Limited assistance (non-resid - helper)
- (3.0) Moderately Dependent-moderate assist (person in home)
- (4.0) markedly Dependent-assist all major activities, all times
- (5.0) Totally Dependent-24 hour nursing care.

**0-COMPLETELY INDEPENDENT:** able to live as he wishes, requiring no restriction due to physical, mental, emotional or social problems.

**1-INDEPENDENT IN SPECIAL ENVIRONMENT:** capable of functioning independently when needed requirements are met (mechanical aids)

**2-MILDLY DEPENDENT:** able to care for most of own needs but requires limited assistance due to physical, cognitive and/or emotional problems (e.g., needs non-resident helper).

**3-MODERATELY DEPENDENT:** able to care for self partially but needs another person at all times. (person in home)

**4-MARKEDLY DEPENDENT:** needs help with all major activities and the assistance of another person at all times.

**5-TOTALLY DEPENDENT:** not able to assist in own care and requires 24-hour nursing care.

**H. "EMPLOYABILITY" (AS A FULL TIME WORKER, HOMEMAKER, OR STUDENT)**

- (0.0) Not Restricted
- (1.0) Selected jobs, competitive
- (2.0) Sheltered workshop, Non-competitive
- (3.0) Not Employable

**0 NOT RESTRICTED:** can compete in the open market for a relatively wide range of jobs commensurate with existing skills; or can initiate, plan, execute and assume responsibilities associated with homemaking; or can understand and carry out most age relevant school assignments.

**1-SELECTED JOBS, COMPETITIVE:** can compete in a limited job market for a relatively narrow range of jobs because of limitations of the type described above and/or because of some physical limitations; or can initiate, plan, execute and assume many but not all responsibilities associated with homemaking; or can understand and carry out many but not all school assignments

**2 SHELTERED WORKSHOP, NON COMPETITIVE:** cannot compete successfully in a job market because of limitations described above and/or because of moderate or severe physical limitations; or cannot without major assistance initiate, plan, execute and assume responsibilities for homemaking; or cannot understand and carry out even relatively simple school assignments without assistance.

**3 NOT EMPLOYABLE:** completely unemployable because of extreme psychosocial limitations of the type described above, or completely unable to initiate, plan, execute and assume any responsibilities associated with homemaking; or cannot understand or carry out any school assignments.

The psychosocial adaptability or "employability" item takes into account overall cognitive and physical ability to be an employee, homemaker or student.

This determination should take into account considerations such as the following:

1. Able to understand, remember and follow instructions.
2. Can plan and carry out tasks at least at the level of an office clerk or in simple routine, repetitive industrial situation or can do school assignments.
3. Ability to remain oriented, relevant and appropriate in work and other psychosocial situations.
4. Ability to get to and from work or shopping centers using private or public transportation effectively.
5. Ability to deal with number concepts.
6. Ability to make purchases and handle simple money exchange problems
7. Ability to keep track of time and appointments

Źródło: <http://www.tbims.org/drs/DRS%20Form.pdf> [dostęp: 10.04.019r.]

## 8.11.7 Skala GOSE

GOSE (ang. *Glasgow Outcome Scale-Extended*) to skala służąca do określenia stopnia uszkodzenia mózgu u pacjentów po TBI. Wersja rozszerzona wyskalowana jest na 8 punktów (kolejno od 1 do 8: śmierć, stan wegetatywny, niższa ciężka niepełnosprawność, wyższa cięższa niepełnosprawność, niższa niepełnosprawność umiarkowana, wyższa niepełnosprawność umiarkowana, niższy dobry powrót do zdrowia, wyższy dobry powrót do zdrowia).

### Glasgow Outcome Scale Extended GOS-E

Category number	Name	Definition (see refs for more details)
8	<b>Good recovery</b> <i>Upper</i>	no current problems related to the brain injury that affect daily life
7	<b>Good recovery</b> <i>Lower</i>	minor problems that affect daily life; resumes >50% of the pre-injury level of social and leisure activities
6	<b>Moderate disability</b> <i>Upper</i>	reduced work capacity; resumes <50% of the pre-injury level of social and leisure activities
5	<b>Moderate disability</b> <i>Lower</i>	unable to work or only in sheltered workshop
4	<b>Sever disability</b> <i>Upper</i>	can be left alone > 8h during the day, but unable to travel and/or go shopping without assistance
3	<b>Sever disability</b> <i>Lower</i>	requires frequent help of someone to be around at home most of the time every day
2	<b>Persistent vegetative state</b>	unresponsive and speechless
1	<b>Death</b>	

Źródło: [https://brohaut.github.io/2017/Post\\_GOS-E/](https://brohaut.github.io/2017/Post_GOS-E/) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.8 Test GOAT

GOAT (ang. *Galveston Orientation Assessment Test*) to miara służąca do oceny uwagi i orientacji pacjenta w celu ustalenia czy pacjent wyzdrowiał z amnezji pourazowej po TBI. Test składa się z 14 pytań. Całkowity wynik uzyskuje się przez odjęcie od 100 sumy punktów przyznanych za błędy, przy czym wyniki powyżej 76 uznawane są za w normie, od 66 do 75 na pograniczu, a poniżej 66 za osłabione.

### The Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT)

Question	Error score	Notes
What is your name?	/ 2	Must give both first name and surname.
When were you born?	/ 4	Must give day, month, and year.
Where do you live?	/ 4	Town is sufficient.
Where are you now?		
(a) City	/ 5	Must give actual town.
(b) Building	/ 5	Usually in hospital or rehab center. Actual name necessary.
When were you admitted to this hospital?	/ 5	Date.
How did you get here?	/ 5	Mode of transport.
What is the first event you can remember after the injury?	/ 5	Any plausible event is sufficient (record answer)
Can you give some detail?	/ 5	Must give relevant detail.
Can you describe the last event you can recall before the accident?	/ 5	Any plausible event is sufficient (record answer)
What time is it now?	/ 5	1 for each half-hour error, etc.
What day of the week is it?	/ 3	1 for each day error, etc.
What day of the month is it? (i.e. the date)	/ 5	1 for each day error, etc.
What is the month?	/ 15	5 for each month error, etc.
What is the year?	/ 30	10 for each year error.
Total Error:		
100 - total error		Can be a negative number.

76-100 = Normal

66-75 = Borderline

< 66 = Impaired

Źródło: [http://scale-library.com/pdf/Galveston\\_Orientation\\_Amnesia\\_Test.pdf](http://scale-library.com/pdf/Galveston_Orientation_Amnesia_Test.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.9 Test TMT

TMT (ang. *Trail Making Test*) część A i B to neuropsychologiczny test sprawdzający spostrzegawczość i zmianę wykonywanych zadań. Test składa się z dwóch części, w których pacjent otrzymuje polecenie połączenia zestawu 25 punktów tak szybko, jak to jest możliwe, przy jednoczesnym zachowaniu dokładności. Mierzonym parametrem jest czas.

### Trail Making Test (TMT) Parts A & B

#### Instructions:

Both parts of the Trail Making Test consist of 25 circles distributed over a sheet of paper. In Part A, the circles are numbered 1 – 25, and the patient should draw lines to connect the numbers in ascending order. In Part B, the circles include both numbers (1 – 13) and letters (A – L); as in Part A, the patient draws lines to connect the circles in an ascending pattern, but with the added task of alternating between the numbers and letters (i.e., 1-A-2-B-3-C, etc.). The patient should be instructed to connect the circles as quickly as possible, without lifting the pen or pencil from the paper. Time the patient as he or she connects the "trail." If the patient makes an error, point it out immediately and allow the patient to correct it. Errors affect the patient's score only in that the correction of errors is included in the completion time for the task. It is unnecessary to continue the test if the patient has not completed both parts after five minutes have elapsed.

- Step 1: Give the patient a copy of the Trail Making Test Part A worksheet and a pen or pencil.
- Step 2: Demonstrate the test to the patient using the sample sheet (Trail Making Part A – *SAMPLE*).
- Step 3: Time the patient as he or she follows the "trail" made by the numbers on the test.
- Step 4: Record the time.
- Step 5: Repeat the procedure for Trail Making Test Part B.

#### Scoring:

Results for both TMT A and B are reported as the number of seconds required to complete the task; therefore, higher scores reveal greater impairment.

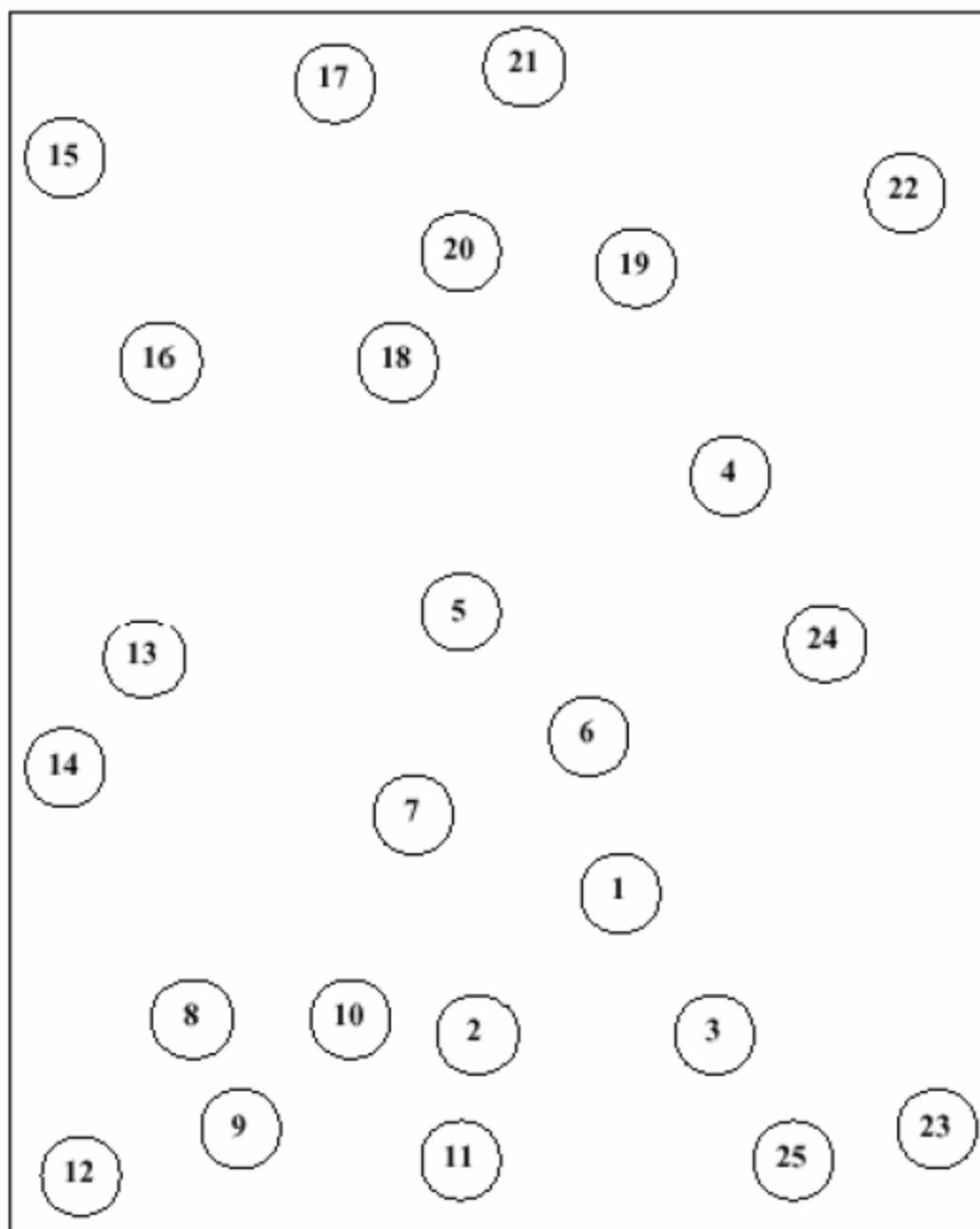
	Average	Deficient	Rule of Thumb
Trail A	29 seconds	> 78 seconds	Most in 90 seconds
Trail B	75 seconds	> 273 seconds	Most in 3 minutes



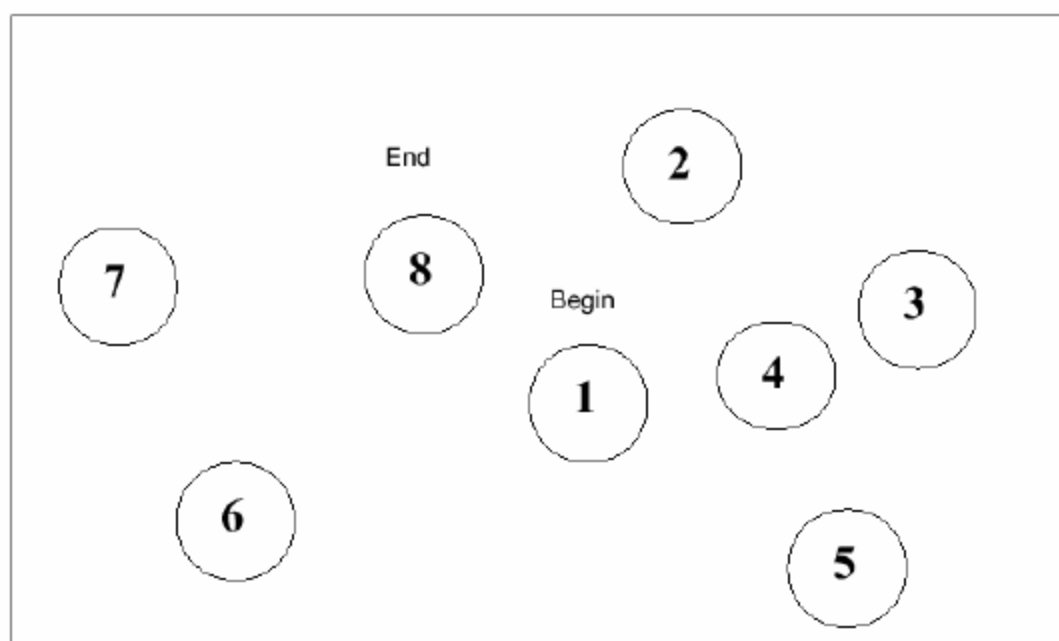
## Trail Making Test Part A

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



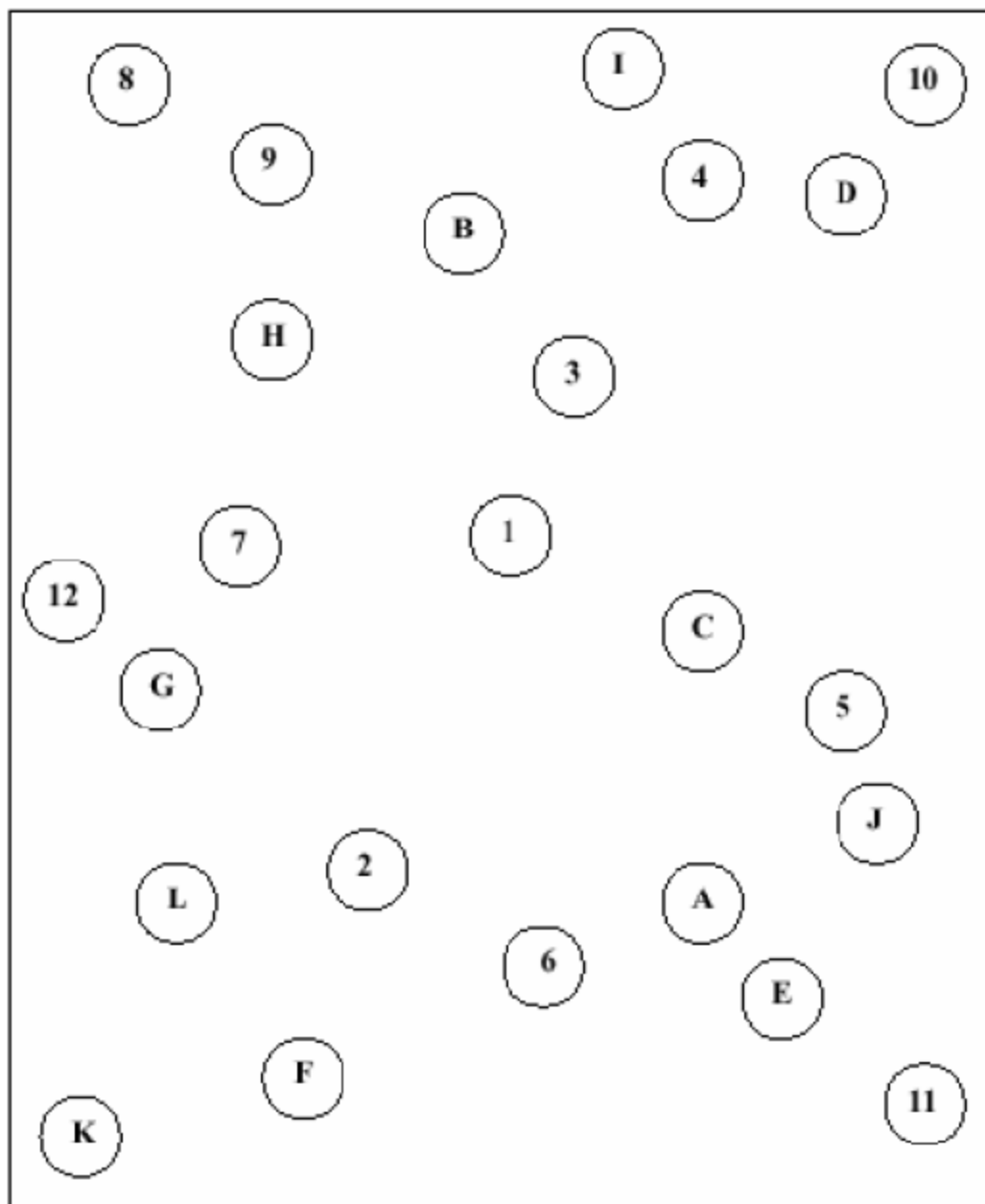
## Trail Making Test Part A – *SAMPLE*



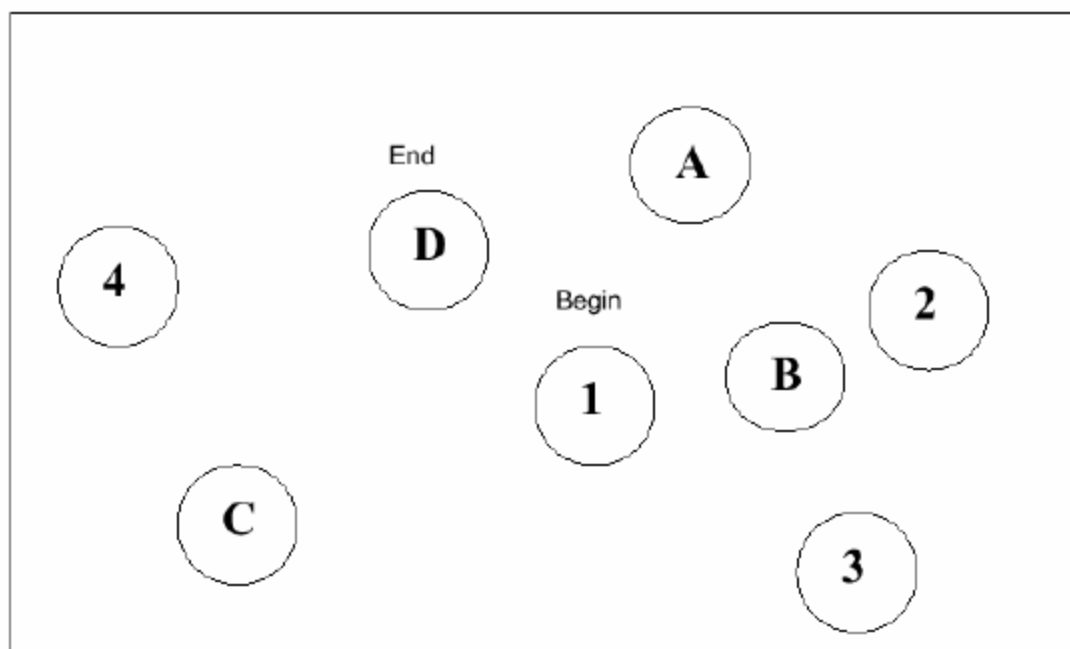
## Trail Making Test Part B

Patient's Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_



## Trail Making Test Part B – *SAMPLE*



Źródło: <http://apps.usd.edu/coglab/schieber/psyc423/pdf/IowaTrailMaking.pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.10 Skala FSS

FSS (ang. *Fatigue Severity Scale*) to skala 9-poziomowa, która mierzy nasilenie zmęczenia i jego wpływ na aktywność i styl życia u pacjentów. Maksymalna liczba punktów (56) odpowiada silnemu zmęczeniu i jego wpływowi na aktywność i styl życia.

### Skala Ciężkości Stopnia Zmęczenia/Znużenia

W ostatnim tygodniu:	Zdecydowanie nie zgadzam się		Nie mam zdania			Zdecydowanie zgadzam się	
	1	2	3	4	5	6	7
1. Mam obniżoną motywację, kiedy jestem znużona/y	1	2	3	4	5	6	7
2. Ćwiczenia fizyczne wywołują u mnie znużenie	1	2	3	4	5	6	7
3. Bywam łatwo znużona/y	1	2	3	4	5	6	7
4. Znużenie ogranicza moją wydolność fizyczną	1	2	3	4	5	6	7
5. Znużenie jest przyczyną moich częstych kłopotów	1	2	3	4	5	6	7
6. Moje znużenie uniemożliwia mi fizyczne funkcjonowanie przez dłuższy czas	1	2	3	4	5	6	7
7. Znużenie utrudnia mi wykonywanie pewnych obowiązków i odpowiedzialności	1	2	3	4	5	6	7
8. Znużenie jest jednym z trzech moich najbardziej dokuczliwych przypadłości	1	2	3	4	5	6	7
9. Znużenie komplikuje moje życie zawodowe, rodzinne, społeczne.	1	2	3	4	5	6	7

Źródło: [http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS\\_Polish.pdf](http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS_Polish.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.11 Kwestionariusz PHQ-9

PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire*) to kwestionariusz zdrowia pacjenta-9 składający się z 9 pytań dot. częstotliwości dokuczania pacjentowi problemów związanych z depresją. Najwyższy wynik odpowiada ciężkiej depresji.

### KWESTIONARIUSZ ZDROWIA PACJENTA-9 (PHQ-9)

Jak często w ciągu ostatnich 2 tygodni dokuczają Panu/Pani następujące problemy? (Proszę zaznaczyć odpowiedź znakiem "✓")	Wcale nie dokuczają	Kilka dni	Więcej niż połowę dni	Niemal codziennie
1. Niewielkie zainteresowanie lub odczuwanie przyjemności z wykonywania czynności	0	1	2	3
2. Uczucie smutku, przygnębienia lub beznadziejności	0	1	2	3
3. Kłopoty z zaśnięciem lub przerywany sen, albo zbyt długi sen	0	1	2	3
4. Uczucie zmęczenia lub brak energii	0	1	2	3
5. Brak apetytu lub przejadanie się	0	1	2	3
6. Poczucie niezadowolenia z siebie — lub uczucie, że jest się do niczego, albo że zawiódł/zawiodła Pan/Pani siebie lub rodzinę	0	1	2	3
7. Problemy ze skupieniem się na przykład przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji	0	1	2	3
8. Poruszanie się lub mówienie tak wolno, że inni mogliby to zauważyć? Albo wręcz przeciwnie — niemożność usiedzenia w miejscu lub podenerwowanie powodujące ruchliwość znacznie większą niż zwykle	0	1	2	3
9. Myśli, że lepiej byłoby umrzeć, albo chęć zrobienia sobie jakiegś krzywdy	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING   0   +        +        +         
=Total Score:       

Jeżeli zaznaczył/-a Pan/Pani którekolwiek z problemów, jak bardzo utrudniły one Panu/Pani wykonywanie pracy, zajmowanie się domem lub relacje z innymi ludźmi?

W ogóle nie utrudniły

Trochę utrudniły

Bardzo utrudniły

Niezmiernie utrudniły

Źródło: [https://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10049256/f/201412/PHQ9\\_Polish%20for%20Poland.pdf](https://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10049256/f/201412/PHQ9_Polish%20for%20Poland.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.11.12 Skala BSI

BSI (ang. *Brief Symptom Inventory*) to skala oceniająca stres i zaburzenia psychiczne, składa się z 53 zagadnień dot. problemów zdrowia psychicznego. Zagadnienia oceniane są na 5-punktowej skali Likerta, z wyższymi wynikami wskazującymi na poważniejsze objawy psychologiczne.

### Brief Symptom Inventory BSA

"Here I have a list of problems people sometimes have. As I read each one to you, I want you to tell me **HOW MUCH THAT PROBLEM HAS DISTRESSED OR BOTHERED YOU DURING THE PAST 7 DAYS INCLUDING TODAY**. These are the answers I want you to use. *[Hand card and read answers.]*

Do you have any questions?"

0 = Not at all
1 = A little bit
2 = Moderately
3 = Quite a bit
4 = Extremely
R = Refused

#### DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:

1. Nervousness or shakiness inside	0	1	2	3	4	R
2. Faintness or dizziness	0	1	2	3	4	R
3. The idea that someone else can control your thoughts	0	1	2	3	4	R
4. Feeling others are to blame for most of your troubles	0	1	2	3	4	R
5. Trouble remembering things	0	1	2	3	4	R
6. Feeling easily annoyed or irritated	0	1	2	3	4	R
7. Pains in the heart or chest	0	1	2	3	4	R
8. Feeling afraid in open spaces	0	1	2	3	4	R
9. Thoughts of ending your life	0	1	2	3	4	R

#### DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:

10. Feeling that most people cannot be trusted	0	1	2	3	4	R
11. Poor appetite	0	1	2	3	4	R
12. Suddenly scared for no reason	0	1	2	3	4	R
13. Temper outbursts that you could not control	0	1	2	3	4	R
14. Feeling lonely even when you are with people	0	1	2	3	4	R
15. Feeling blocked in getting things done	0	1	2	3	4	R
16. Feeling lonely	0	1	2	3	4	R
17. Feeling blue	0	1	2	3	4	R
18. Feeling no interest in things	0	1	2	3	4	R

0 = Not at all
1 = A little bit
2 = Moderately
3 = Quite a bit
4 = Extremely
R = Refused

**DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:**

19. Feeling fearful	0	1	2	3	4	R
20. Your feelings being easily hurt	0	1	2	3	4	R
21. Feeling that people are unfriendly or dislike you	0	1	2	3	4	R
22. Feeling inferior to others	0	1	2	3	4	R
23. Nausea or upset stomach	0	1	2	3	4	R
24. Feeling that you are watched or talked about by others	0	1	2	3	4	R
25. Trouble falling asleep	0	1	2	3	4	R
26. Having to check and double check what you do	0	1	2	3	4	R
27. Difficulty making decisions	0	1	2	3	4	R

**DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:**

28. Feeling afraid to travel on buses, subways, or trains	0	1	2	3	4	R
29. Trouble getting your breath	0	1	2	3	4	R
30. Hot or cold spells	0	1	2	3	4	R
31. Having to avoid certain things, places, or activities because they frighten you	0	1	2	3	4	R
32. Your mind going blank	0	1	2	3	4	R
33. Numbness or tingling in parts of your body	0	1	2	3	4	R
34. The idea that you should be punished for your sins	0	1	2	3	4	R
35. Feeling hopeless about the future	0	1	2	3	4	R
36. Trouble concentrating	0	1	2	3	4	R



0 = Not at all  
1 = A little bit  
2 = Moderately  
3 = Quite a bit  
4 = Extremely  
R = Refused

**DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:**

37. Feeling weak in parts of your body	0	1	2	3	4	R
38. Feeling tense or keyed up	0	1	2	3	4	R
39. Thoughts of death or dying	0	1	2	3	4	R
40. Having urges to beat, injure, or harm someone	0	1	2	3	4	R
41. Having urges to break or smash things	0	1	2	3	4	R
42. Feeling very self-conscious with others	0	1	2	3	4	R
43. Feeling uneasy in crowds	0	1	2	3	4	R
44. Never feeling close to another person	0	1	2	3	4	R
45. Spells of terror or panic	0	1	2	3	4	R

**DURING THE PAST 7 DAYS, how much were you distressed by:**

46. Getting into frequent arguments	0	1	2	3	4	R
47. Feeling nervous when you are left alone	0	1	2	3	4	R
48. Others not giving you proper credit for your achievements	0	1	2	3	4	R
49. Feeling so restless you couldn't sit still	0	1	2	3	4	R
50. Feelings of worthlessness	0	1	2	3	4	R
51. Feeling that people will take advantage of you if you let them	0	1	2	3	4	R
52. Feeling of guilt	0	1	2	3	4	R
53. The idea that something is wrong with your mind	0	1	2	3	4	R

Źródło: Derogatis L. Brief Symptom Inventory (BSI). Rev. 1975, 4, 8. <https://hazards.colorado.edu/nhc/data/chernobyl/ChData/ScalesInstruments/Scales%20and%20Indices/Scale%20Construction%20Instructions/BSI.pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]

### 8.11.13 Skala SWLS

SWLS (ang. *Satisfaction with Life Scale*) to skala dot. oceny satysfakcji z życia, zawierająca 5 stwierdzeń, które badany ocenia, przez określenie stopnia w jaki każde z nich odnosi się do jego dotychczasowego życia. Im wyższa punktacja tym większe zadowolenie pacjenta z życia.

Poniżej znajduje się pięć stwierdzeń, z którymi możesz się zgodzić lub nie. Używając poniższej skali od 1 do 7 wskaż, w jakim stopniu zgadzasz się z każdym stwierdzeniem, wstawiając odpowiednią cyfrę w polu przed danym stwierdzeniem. Proszę o otwartość i szczerść podczas odpowiadania.

- 7 – Zdecydowanie zgadzam się
- 6 – Zgadzam się
- 5 – Raczej zgadzam się
- 4 – Ani zgadzam się, ani nie zgadzam się
- 3 – Raczej nie zgadzam się
- 2 – Nie zgadzam się
- 1 – Zdecydowanie nie zgadzam się

\_\_\_ W większości aspektów moje życie jest bliskie mojemu ideału.

\_\_\_ Warunki mojego życia są doskonałe.

\_\_\_ Jestem zadowolony ze swojego życia.

\_\_\_ Jak dotąd osiągam ważne cele, których pragnę w życiu.

\_\_\_ Gdybym mógł jeszcze raz przeżyć swoje życie, prawie niczego bym nie zmienił.

Źródło: Diener E. et al. The Satisfaction with Life Scale. *Journal of Personality Assessment*. 1985, 49, 71-75. Tłumaczenie: Konrad S. Jankowski (2015).

## 8.11.14 Kwestionariusz RPQ

RPQ (ang. *Rivermead Post Concussion Symptom Questionnaire*) to kwestionariusz dotyczący oceny nasilenia 16 różnych objawów powszechnie występujących po łagodnym TBI. Pacjenci proszeni są o ocenę stopnia nasilenia każdego z 16 objawów w ciągu ostatnich 24 godzin. Im wyższa ocena tym poważniejszy problem zdrowotny.

### The Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire\*

After a head injury or accident some people experience symptoms which can cause worry or nuisance. We would like to know if you now suffer from any of the symptoms given below. As many of these symptoms occur normally, we would like you to compare yourself now with before the accident. For each one, please circle the number closest to your answer.

- 0 = Not experienced at all
- 1 = No more of a problem
- 2 = A mild problem
- 3 = A moderate problem
- 4 = A severe problem

Compared with before the accident, do you now (i.e., over the last 24 hours) suffer from:

Headaches.....	0	1	2	3	4
Feelings of Dizziness .....	0	1	2	3	4
Nausea and/or Vomiting .....	0	1	2	3	4
Noise Sensitivity,					
easily upset by loud noise .....	0	1	2	3	4
Sleep Disturbance.....	0	1	2	3	4
Fatigue, tiring more easily .....	0	1	2	3	4
Being Irritable, easily angered .....	0	1	2	3	4
Feeling Depressed or Tearful .....	0	1	2	3	4
Feeling Frustrated or Impatient .....	0	1	2	3	4
Forgetfulness, poor memory .....	0	1	2	3	4
Poor Concentration .....	0	1	2	3	4
Taking Longer to Think .....	0	1	2	3	4
Blurred Vision .....	0	1	2	3	4
Light Sensitivity,					
Easily upset by bright light.....	0	1	2	3	4
Double Vision .....	0	1	2	3	4
Restlessness .....	0	1	2	3	4

Are you experiencing any other difficulties?

- 1. \_\_\_\_\_ 0 1 2 3 4
- 2. \_\_\_\_\_ 0 1 2 3 4

\*King, N., Crawford, S., Wenden, F., Moss, N., and Wade, D. (1995) *J. Neurology* 242: 587-592

Źródło: [http://www.tbi-impact.org/cde/mod\\_templates/12\\_F\\_06\\_Rivermead.pdf](http://www.tbi-impact.org/cde/mod_templates/12_F_06_Rivermead.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]

## 8.12 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N		Interwencja 2	n	N		Istotność statystyczna	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95% CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95% CI	N	Istotność statystyczna

## 8.13 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 22.02.2019
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
Opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.1.1
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.1
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Uzasadnienie doboru komparatorów zawarto w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.1.1; Aneks: 8.5, 8.9
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.1.1
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	21
Ryc. 2. Metaanaliza badań włączonych do przeglądu Pappachan 2015 dotyczących umieralności pacjentów z niedoczynnnością przysadki nieleczonych oraz leczonych za pomocą GH. (Pappachan 2015).....	57
Ryc. 3. Metaanaliza wielkości efektu poprawy jakości życia zaobserwowanego we włączonych badaniach pierwotnych do przeglądu Arwert 2005. (Arwert 2005) .....	59
Ryc. 4. Metaanaliza ryzyka nawrotu guza przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016) .....	61
Ryc. 5. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nowotworów wtórnych przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016) .....	61
Ryc. 6. Metaanaliza ryzyka wystąpienia udaru przeprowadzona w ramach przeglądu systematycznego Jasim 2016. (Jasim 2016) .....	61
Ryc. 7. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nowotworu wśród pacjentów przyjmujących terapię GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych GH przedstawiona w przeglądzie Li 2016. (Li 2016) .....	62
Ryc. 8. Metaanaliza ryzyka wystąpienia guzów wewnątrzczaszkowych związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015) .....	63
Ryc. 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia czaszko gardlaka oraz gruczolaków przysadki związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015) .....	63
Ryc. 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rdzeniaka, wyściółczaka, gwiaździaka oraz glejaka związanych z niedoborem GH wśród pacjentów przyjmujących GH w porównaniu do pacjentów nieleczonych. (Shen 2015).....	64
Ryc. 11. Metaanalizy wyników badań RCT oraz badań obserwacyjnych, w których analizowano wpływ terapii hormonem wzrostu na BMD i BMC trwającej powyżej lub poniżej 12 miesięcy. (Barake 2014) .....	68
Ryc. 12. Wpływ terapii GH na siłę mięśni. (Widdowson 2009) .....	69
Ryc. 13. Metaanaliza wyników dotyczących siły mięśni pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009).....	70
Ryc. 14. Metaanaliza wyników dotyczących pułapu tlenowego pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009) .....	70
Ryc. 15. Metaanaliza wyników dotyczących wydolności aerobowej pacjentów z GHD leczonych za pomocą hormonu wzrostu w porównaniu do placebo. (Rubeck 2009) .....	71
Ryc. 16. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013) .....	72
Ryc. 17. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013) .....	72
Ryc. 18. Metaanaliza badań oceniających BMD kręgosłupa włączonych do przeglądu systematycznego Xue 2013. (Xue 2013) .....	73
Ryc. 19. Metaanaliza badań włączonych do przeglądu Hazem 2012 dotyczących całkowitej masy tkanki tłuszczowej. (Hazem 2012) .....	74

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).....	79
Ryc. 21. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych państwach w trakcie prowadzonej terapii. (Kottowska-Haggstrom 2006) .....	119
Ryc. 22. Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza QoL-AGHDA wśród pacjentów CO-GHD w dwóch grupach wiekowych: 18-25 lat oraz 26-50 lat. (Kottowska-Haggstrom 2009).....	122
Ryc. 23. Średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych grupach wiekowych wśród kobiet. (Moock 2009) .....	123
Ryc. 24. Średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych grupach wiekowych wśród mężczyzn. (Moock 2009) .....	124
Ryc. 25. Przebieg zmiany 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z GHD oraz w grupie kontrolnej. (Schneider 2011) .....	128



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	13
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	15
Tab. 3. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego. ....	16
Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych. (AOTMiT 2016) .....	18
Tab. 5. Podsumowanie metodologii badań wtórnych włączonych do analizy.....	23
Tab. 6. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia badań pierwotnych z poszczególnych badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy. ....	27
Tab. 7. Opis populacji włączonych do poszczególnych badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. ....	32
Tab. 8. Zestawienie ocenianych punktów końcowych badań wtórnych włączonych do analizy. ....	36
Tab. 9. Krótkie podsumowanie badań wtórnych włączonych do analizy skuteczności terapii hormonem wzrostu w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych i młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. ....	39
Tab. 10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. ....	82
Tab. 11. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny (Genotropin®) w leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.– cd.....	83
Tab. 12. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	85
Tab. 13. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	85
Tab. 14. Ocena jakości badania jednoramiennego Jorgensen 2011 wg skali NICE (skala NICE).....	86
Tab. 15. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. ....	87
Tab. 16. Porównanie przyczyn zachorowania na GHD pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. ....	89
Tab. 17. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. ....	90
Tab. 18. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.....	91
Tab. 19. Porównanie skuteczności dostosowywania dawek rhGH na podstawie poziomu IGF-1. ....	110
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	92
Tab. 21. Zestawienie metod pomiaru wybranych* punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.....	92
Tab. 22. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: jakość życia. ....	98

Tab. 23. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: FIM. ....	100
Tab. 24. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: funkcje globalne, poznawcze i reakcje emocjonalne. ....	102
Tab. 25. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: GOSE. ....	102
Tab. 26. Skuteczność somatropiny: skład kości. ....	103
Tab. 27. Skuteczność somatropiny: markery tworzenia i resorpcji kości. ....	104
Tab. 28. Skuteczność somatropiny: markery tworzenia i resorpcji kości. ....	105
Tab. 29. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: poziom lipidów. ....	108
Tab. 30. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: parametry biochemiczne. ....	109
Tab. 31. Porównanie skuteczności somatropiny z placebo: wydolność wysiłkowa i siła mięśni nóg. ....	111
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa somatropiny z placebo: zdarzenie niepożądane w badaniu Dubiel 2018. ....	113
Tab. 33. Rejestry dotyczące terapii hormonem wzrostu wśród pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu przedstawione w publikacji Stochholm 2017. (Stochholm 2017).....	116
Tab. 34. Charakterystyka populacji włączonej do publikacji Koltowska-Haggstrom 2006. ....	118
Tab. 35. Średni wynik kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych państwach w trakcie prowadzonej terapii. (Koltowska-Haggstrom 2006) ....	119
Tab. 36. Średnia zmiana kwestionariusza QoL-AGHDA w poszczególnych subpopulacjach w trakcie trwania terapii w publikacji Koltowska-Haggstrom 2006. (Koltowska-Haggstrom 2006) ....	120
Tab. 37. Skuteczność terapii GH wśród pacjentów z GHD, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie przyjmowali GH lub nigdy nie przyjmowali terapii GH. (Gutierrez 2008) ....	125
Tab. 38. Charakterystyka pacjentów włączonych do analizy ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przeprowadzonej w publikacji Schneider 2011. (Schneider 2011) ....	127
Tab. 39. Oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z GHD oraz populacji ogólnej. (Schneider 2011) ....	127
Tab. 40. Czynniki ryzyka, które znamienne wpływają na 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wyznaczone w publikacji Schneider 2011. (Schneider 2011) ....	127
Tab. 41. Średnia zmiana ocenianych parametrów w trakcie terapii GH wśród pacjentów z GHD. (Abs 2006) ....	130
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.02.2019. ....	143
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie EMBASE na dzień 22.02.2019. ....	143
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie Cochrane na dzień 22.02.2019. ....	144

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 22.02.2019. ....	145
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie EMBASE na dzień 22.02.2019. ....	145
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa somatropiny w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie w bazie Cochrane na dzień 22.02.2019. ....	146
Tab. 48. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). ....	147
Tab. 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	150
Tab. 50. Ocena jakości badania Jorgensen 2011 według skali NICE. (skala NICE) .....	152

## Bibliografia

- Abs 2006** Abs R. et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2006, 155, 79-90.
- AGHDA** Karbownik-Lewińska et al. Polska wersja kwestionariusza oceny jakości życia u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu - 4-etapowy proces tłumaczenia i walidacji. *Endokrynologia Polska*. 2008, 59, 5.
- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 06.10.2017
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Somatropina (Genotropin®) w leczeniu ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u dorosłych oraz młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie. Warszawa 2019.
- Appelman-Dijkstra 2013** Appelman-Dijkstra N.M. et al. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*. 2013, 169, R1-R14.
- Arwert 2005** Arwery L.I. et al. Effects of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Growth Hormone-Deficient Adults. *Front Horm Res*. 2005, 33, 196-108.
- Barake 2014** Barake M. et al. Effects of Recombinant Human Growth Hormone Therapy on Bone Mineral Density in Adults With Growth Hormone Deficiency: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014, 99, 3, 852-860.
- Bollerslev 2005** Bollerslev J. et al. Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH deficiency: effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. *European Journal of Endocrinology*. 2005, 153 379-387.
- Bryant 2002** Bryant J. et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of growth hormone in adults in relation to impact on quality of life: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2002, 6, 19.
- BSI** Derogatis L. Brief Symptom Inventory (BSI). Rev. 1975, 4, 8. <https://hazards.colorado.edu/nhodata/chernobyl/ChData/ScaleInstruments/Scale%20and%20Indices/Scale%20Construction%20Instructions/BSI.pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/> , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- DRS** <http://www.tbims.org/drs/DRS%20Form.pdf> [dostęp: 10.04.019r.]
- Dubiel 2018** Dubiel R. et al. Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) During Rehabilitation From Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Endocrinology*. 2018, 9, 520.
- FIM** [https://pracownik.kul.pl/files/93237/public/wypalenie/rozdzial\\_4.\\_wysokinski\\_fid\\_ecki-1.pdf](https://pracownik.kul.pl/files/93237/public/wypalenie/rozdzial_4._wysokinski_fid_ecki-1.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]
- FSS** [http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS\\_Polish.pdf](http://www.sleepontario.com/docs/scales/FSS/FSS_Polish.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]
- Giagulli 2017** Giagulli V.A. et al. GH Supplementation Effects on Cardiovascular Risk in GH Deficient Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2017, 17, 285-296.
- GOAT** [http://scale-library.com/pdf/Galveston\\_Orientation\\_Amnesia\\_Test.pdf](http://scale-library.com/pdf/Galveston_Orientation_Amnesia_Test.pdf) [dostęp: 10.04.2019r.]
- GOSE** [https://brohaut.github.io/2017/Post\\_GOS-E/](https://brohaut.github.io/2017/Post_GOS-E/) [dostęp: 10.04.2019r.]
- Gutierrez 2008** Gutierrez L.P. et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008, 17, 90-102.

<b>Hazem 2012</b>	Hazem A. et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2012, 166, 12-20.
<b>HSCL</b>	Derogatis L.R. et al. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. <i>Behavioral Science</i> . 1974, 19. <a href="http://www.scaleandmeasures.net/files/Hopkins%20Symptom%20Checklist%20(1974).pdf">http://www.scaleandmeasures.net/files/Hopkins%20Symptom%20Checklist%20(1974).pdf</a> [dostęp: 8.04.2019r.]
<b>Jasim 2016</b>	Jasim S. et al. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. <i>Endocrine</i> . 2017, 56, 267-278.
<b>Jorgensen 2011</b>	Jorgensen 2011 A.P. et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. <i>Growth Hormone &amp; IGF Research</i> 21. 2011, 69-75.
<b>KIMS PLSF</b>	Abs R, Feldt-Rasmussen U. <i>Growth Hormone Deficiency in Adults</i> . 10 years of KIMS. Oxford PharmaGenesis, Oxford 2004.
<b>Kokshoorn 2011</b>	Kokshoorn N.E. et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2011, 164, 657-665.
<b>Kottowska-Haggstrom 2006</b>	Kottowska-Haggstrom M. et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2006, 155, 109-119.
<b>Kottowska-Haggstrom 2009</b>	Kottowska-Haggstrom M. et al. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2009, 161, S51-S64.
<b>Li 2016</b>	Li Z. et al. Growth hormone replacement therapy reduces risk of cancer in adult with growth hormone deficiency: A meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2016, 7, 49, 81862-81869.
<b>Maison 2004</b>	Maison P. et al. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults: A Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> . 89, 5, 2192-2199.
<b>Moock 2009</b>	Moock J. et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. <i>European Journal of Endocrinology</i> . 2009, 160, 17-24.
<b>Newman 2015</b>	Newman C.B. et al. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized. <i>Pituitary</i> . 2015, DOI 10.1007/s11102-014-0571-z.
<b>Pappachan 2015</b>	Pappachan J.M. et al. Excess mortality associated with hypopituitarism in adults: a meta-analysis of observational studies. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3787.
<b>PHQ-9</b>	<a href="https://www.phqscreeners.com/sites/g/files/gf0049256/f/201412/PHQ9_Polish%20for%20Poland.pdf">https://www.phqscreeners.com/sites/g/files/gf0049256/f/201412/PHQ9_Polish%20for%20Poland.pdf</a>
<b>PRISMA</b>	Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie 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
<b>RPQ</b>	<a href="http://www.tbi-impact.org/cde/mod_templates/12_F_06_Rivermead.pdf">http://www.tbi-impact.org/cde/mod_templates/12_F_06_Rivermead.pdf</a> [dostęp: 10.04.2019r.]
<b>Rubeck 2009</b>	Rubeck K.Z. et al. Impact of GH substitution on exercise capacity and muscle strength in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, placebo controlled trials. <i>Clinical Endocrinology</i> . 2009, 71, 860-866.

- Schneider 2011** Schneider H.J. et al. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*. 2011, 75, 825-830.
- SF-36** Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36-wersja polska. *Kardiologia Polska*. 2009, 67, 1166-1169.  
<https://kardiologia.pamw.pl.z.cms.pl/en/node/10263/pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]
- Shen 2015** Shen L. et al. Growth hormone therapy and risk of recurrence/progression in intracranial tumors: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015, DOI 10.1007/s10072-015-2269-z.
- Skala NICE** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
- Stochholm 2015** Stochholm K. et al. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Hormone & IGF Research*. 2015, 25, 149-157.
- Stochholm 2017** Stochholm K. et al. Long-Term Safety of Growth Hormone - A Combined Registry Analysis. *Clinical Endocrinology*. 2017, doi: 10.1111/cen.13502.
- SWLS** Diener E. et al. The Satisfaction with Life Scale. *Journal of Personality Assessment*. 1985, 49, 71-75. Tłumaczenie: Konrad S. Jankowski (2015).
- TMT** <http://apps.usd.edu/coglab/schieber/psyc423/pdf/IowaTrailMaking.pdf> [dostęp: 10.04.2019r.]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Bunderen 2014** van Bunderen C.C. et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clinical Endocrinology*. 2014, 81, 1-14.
- Widdowson 2008** Widdowson W.M. et al. The Effect of Growth Hormone Replacement on Exercise Capacity in Patients with GH Deficiency: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, 93, 11, 4413-4417.
- Widdowson 2010** Widdowson M.W. et al. The effect of growth hormone (GH) replacement on muscle strength in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2010, 72, 787-792.
- Xue 2013** Xue P. et al. Effects of Growth Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Growth Hormone Deficient Adults: A Meta-Analysis. *International Journal of Endocrinology*. 2013, 216107, 1-13.