

Przegląd systematyczny
epinefryny (Adrenaliny WZF®)
w ampułkostrzykawce w leczeniu
doraźnym, ciężkich reakcji
alergiczných (anafilaksji)

1 Spis treści

1	SPIS TREŚCI.....	2
2	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3	STRESZCZENIE	6
4	CEL OPRACOWANIA	9
5	METODYKA	10
5.1	METODYKA DLA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	10
5.1.1	Źródła danych	10
5.1.2	Etapy selekcji badań.....	11
5.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	11
5.2	METODYKA DLA BADAŃ PIERWOTNYCH	11
5.2.1	Źródła danych	11
5.3	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ NIEOPUBLIKOWANYCH	13
5.4	ETAPY SELEKCJI BADAŃ.....	13
5.5	KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	13
5.6	EKSTRAKCYJA DANYCH	15
5.7	OCENA WIARYGODNOŚCI	15
5.8	METODY ANALIZY I SYNTEZY DANYCH.....	16
5.8.1	Analiza statystyczna.....	16
6	WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ	17
6.1	ZIDENTYFIKOWANE BADANIA	17
7	PRZEGLĄD OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	18
8	ANALIZA GŁÓWNA: EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA EPINEFRYNY PODAWANEJ W POSTACI DOMIĘŚNIOWEJ JAKO ROZTWÓR W AMPUŁKOSTRZYKAWCE W LECZENIU DORAŻNYM, CIĘŻKICH REAKCJI ALERGICZNYCH (ANAFILAKSJI)	22
8.1	WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	22
8.2	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPINEFRYNY W LECZENIU EPIZODÓW ANAFILAKSJI NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH Z GRUPĄ KONTROLNĄ	24
8.2.1	Fleming 2015 [15, 16].....	24
8.2.2	Gold 2000	28
8.2.3	Simons 2009	32
8.2.4	Campbell 2015	36
8.3	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ EPINEFRYNY W LECZENIU EPIZODÓW ANAFILAKSJI NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH BEZ GRUPY KONTROLNEJ.....	41
8.3.1	Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000	41
8.3.2	Topal 2013, Gallagher 2011	44
8.4	PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY GŁÓWNEJ	48
9	DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	51
9.1	DANE NA PODSTAWIE CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO (CHPL)	51
9.2	DANE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA FDA, EMA, URPL, RXLIST	53
9.2.1	FDA	53
9.2.2	EMA	53
9.2.3	URPL.....	53

9.2.4	Rxlist.....	53
9.2.5	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań u osób z ryzykiem wystąpienia anafilaksji..	55
9.2.6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych opisów przypadku (case reports) ..	57
10	WNIOSKI Z ANALIZY GŁÓWNEJ	58
11	WNIOSKI Z DODATKOWEJ OCENY BEZPIECZEŃSTWA	59
12	OGRANICZENIA	60
13	DYSKUSJA.....	62
14	WKŁAD PRACY	65
15	ZAŁĄCZNIKI.....	66
15.1	STRATEGIE WYSZUKIWANIA	66
15.2	OCENA WIARYGODNOŚCI DLA BADAŃ RANDOMIZOWANYCH ZOSTAŁA PRZEDSTAWIONA W SKALI JADAD	74
15.3	OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ INNYCH NIŻ RANDOMIZOWANE	75
15.4	CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZOWANYCH BADAŃ.....	81
15.5	OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY KLINICZNEJ Z ROZPORZĄDZENIEM MZ W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH	93
15.6	FORMULARZ EKSTRAKCJI DANYCH.....	96
16	LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH	97
17	SPIS TABEL	102
18	PIŚMIENNICTWO.....	104

2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTM	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	-	Analiza problemu decyzyjnego
AAAAI/ACAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology-</i>	-
Bd	-	Brak danych
CBA	<i>Controlled before-after</i>	-
CCT	<i>Controlled clinical trials</i>	-
ChPL	-	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	<i>Confidence interval</i>	Przedział ufności
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>	-
CS	<i>Case control</i>	Badanie kliniczno-kontrolne
DCF	<i>Data Collection Form</i>	Arkusz ekstrakcji danych
EAACI	<i>The European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>	Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	-
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
i.m.	<i>Intramuscular</i>	Domięśniowo
min.	-	Minuta
i.v.	<i>Intravenous</i>	Dożylnie
kg	-	Kilogram
mg	-	Miligram
ml	-	Mililitr

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
mm	-	Milimetr
msc	-	Miesiąc
MZ	-	Ministerstwo Zdrowia
N	-	Liczba pacjentów
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	<i>Number needed to treat</i>	Liczba pacjentów poddanych danej interwencji przez określony czas
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale	-
OR	Odds ratio	Iloraz szans
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>	-
RB	<i>Relative benefit</i>	Korzyść względna
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
RR	<i>Risk-ratio</i>	Ryzyko względne
SD	<i>Standard deviation</i>	Odchylenie standardowe
SEM	<i>Standard error of the mean</i>	Błąd standardowy
SR	<i>Systematic Review</i>	Przegląd systematyczny
tyg.	-	Tygodni
URPL	-	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	<i>Ultrasonography</i>	Ultrasonograf
WAO	<i>World Allergy Organization</i>	Światowa Organizacja Alergii

3 Streszczenie

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej zastosowania epinefryny (*Adrenalina WZF®*) 300 mikrogramów/0,3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, podawanej domięśniowo w leczeniu doraźnym ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji).

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: *MEDLINE* (przez *PubMed*), *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination - CRD*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov*, odniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: *Alergologia Polska*, *Alergologia Współczesna*, *Allergy*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* oraz strony organizacji: *NICE*, *Polskie Towarzystwo Alergologiczne*, *World Allergy Organization (WAO)*, *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology AAAAI/ACAAI*, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej dokonano zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTM [1], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [25] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [15].

Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 15.5.

Ze względu na liczne ograniczenia w zakresie przeprowadzania randomizowanych badań klinicznych w anafilaksji (trudności natury etycznej, klinicznej i logistycznej) do analizy głównej włączone zostaną badania o najwyższej dostępnej wiarygodności (obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej w tym opisy serii przypadków) w postaci pełnotekstowej.

W przypadku braku badań porównujących interwencje, w analizie zostaną przedstawione wyniki zarówno dla adrenaliny w ampułkostrzykawce jak i interwencji alternatywnej z badań bez grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę specyfikę zagadnienia należy spodziewać się dowodów naukowych opartych na wynikach badań z zakresu skuteczności praktycznej.

Dodatkowo uwzględnia się dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwia skala *JADAD*. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę *NOS (The Newcastle-Ottawa Scale)* lub kwestionariusz stworzony przez *Institute of Health Economics*, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali *GRADE*. Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została przeprowadzona z użyciem programu *Review Manager 5.2*.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania retrospektywne. Pierwsze z grupą kontrolną (*Fleming 2015*) [10] oceniające wpływ wczesnego podania adrenaliny lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji, drugie badanie (*Simons 2009*) [32] analizujące skuteczność zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej oraz trzecie badanie (*Gold 2000*) [14], w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*.

Zidentyfikowano również 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej (*Bloch 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*) [3, 29, 24] opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

Ponadto, odnaleziono 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej (*Topal 2013, Gallagher 2011*) [38, 12] analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana.

Żadne z badań włączonych do analizy głównej analizujące skuteczność kliniczną, nie oceniało bezpieczeństwa stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu.

Odnaleziono wyłącznie 1 badanie (*Campbell 2015*) [5] oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnie, dożylnie, dożylnie - wlew ciągły) u pacjentów z anafilaksją, które włączono do analizy głównej.

Populacja włączona do zidentyfikowanych badań jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z populacją zawartą we wniosku o refundację.

Wyniki oceny efektywności klinicznej wykazały, iż epinefryna w ampułkostrzykawce jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji):

- ❖ Epinefryna podana w ampułkostrzykawce domięśniowo w momencie reakcji anafilaktycznej niezależnie od czynnika wywołującego (pokarm, owady, leki, nieznane) powodowała ustąpienie objawów anafilaktycznych < 5 minut u 25% osób. Ustąpienie objawów od 5-10 minut doświadczyło 23% osób i od 11-30 minut 26% osób (*Simons 2009*);
- ❖ Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu domięśniowo wpływało na zmniejszenie odsetka hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznej (*Gold 2000*). Dzieci, którym wstrzyknięto adrenalinę w autowstrzykiwaczu były hospitalizowane rzadziej (14%) niż dzieci, którym nie podano adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej (47%);
- ❖ W badaniu (*Bock 2001*) spośród 32 odnotowanych zgonów, 10 osób wstrzyknęło sobie adrenalinę zbyt późno, natomiast aż 12, u których wystąpił zgon, nie otrzymało adrenaliny w ogóle;
- ❖ Opóźnienie w podaniu adrenaliny istotnie zwiększa ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji (*Sampson 1992, Bock 2001, Pumphrey 2000*);
- ❖ Ponadto, ryzyko hospitalizacji było znamienne statystycznie mniejsze w grupie, której podano adrenalinę wcześniej, w porównaniu do grupy, której podano adrenalinę później (*Fleming 2015*);
- ❖ Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu przyczyniało się do poprawy pierwszych objawów anafilaktycznych, w tym u 40% osób po wstrzyknięciu adrenaliny zauważono poprawę oddychania, u 18% poprawę ze strony gardła oraz skóry; (*Simons 2009*);
- ❖ We wszystkich analizowanych badaniach zaobserwowano niski wskaźnik *compliance* (czyli związek pomiędzy zastosowaniem przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu, a użycie jej w momencie wystąpienia reakcji

Wyniki analizy
głównej

<p>Wyniki analizy głównej</p>	<p>anafilaktycznej) (<i>Fleming 2015, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Z 245 dawek adrenaliny podawanej za pomocą autowstrzykiwacza domięśniowo zaobserwowano wyłącznie 3 incydenty sercowo-naczyniowe (<i>Campbell 2015</i>); ❖ Ponadto, autorzy badania podkreślili, iż epinefryna podawana domięśniowo jest bezpieczna i powinna być stosowana w początkowym etapie leczenia epizodów anafilaksji (<i>Campbell 2015</i>).
<p>Wyniki dodatkowej oceny bezpieczeństwa</p>	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, błądź, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny, przy czym mają one charakter łagodny i przemijający.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na badaniach randomizowanych dla populacji dzieci z ryzykiem anafilaksji wykazała podobny profil bezpieczeństwa jak przedstawiony w ChPL.</p> <p>Nie odnaleziono alertów na temat bezpieczeństwa adrenaliny w ampułkostrzykawce na stronach EMA, FDA i URPL.</p> <p>W odnalezionym opisie przypadku <i>Staff 1993</i> u pacjenta z anafilaksją idiopatyczną zaobserwowano zawał mięśnia sercowego po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu. Po 7-dniowym pobycie w szpitalu u pacjenta odnotowano całkowite wyzdrowienie, przy czym zaznaczono, iż pacjent miał liczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej, co najprawdopodobniej przyczyniło się do zawału serca.</p>
<p>Wnioski</p>	<p>Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury można stwierdzić, iż epinefryna w ampułkostrzykawce jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji). Przyczynia się do zmniejszenia liczby hospitalizacji, a jej wczesne podanie zmniejsza ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji. Epinefryna łagodzi objawy anafilaktyczne już po 5 minutach od podania.</p> <p>Podsumowując, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej wiarygodności metodologicznej podanie adrenaliny w ampułkostrzykawce w postaci domięśniowej jest najbardziej optymalną formą leczenia doraźnego epizodów anafilaksji. Ampułkostrzykawka z adrenaliną stanowi podstawowe narzędzie postępowania w rozpoznanej anafilaksji. Europejskie wytyczne zwracają również w szczególności uwagę na konieczność edukacji chorego w zakresie użytkowania adrenaliny z ampułkostrzykawki.</p>

4 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej zastosowania epinefryny (*Adrenalina WZF®*) w leczeniu doraźnym, ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji).

Należy, nadmienić, iż zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ i wytycznymi AOTM w przypadku włączenia do analizy badań eksperymentalnych celem analizy klinicznej powinno być przedstawienie hipotezy badawczej (czyli wykazanie „wyższości” lub „mniejszej skuteczności” lub „równoważności” wnioskowanej technologii względem interwencji alternatywnej). W świetle dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe sformułowanie hipotezy badawczej w oparciu o RCT, których przeprowadzenie w anafilaksji jest mało prawdopodobne ze względów, etycznych, logistycznych i klinicznych.

Założeniem niniejszej analizy jest wykazanie korzyści, z wczesnego samodzielnego zastosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce w postaci domięśniowej w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [15], wytycznych AOTM [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [25].

5 Metodyka

Ocena efektywności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [25] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [15].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w osobnym dokumencie [4].

5.1 Metodyka dla opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [25] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych.

5.1.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak:

- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*);
- ❖ *EMBASE*;
- ❖ *Cochrane Library*;
- ❖ *Centre for Reviews and Dissemination, CRD*.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 02.01.2015 r. do 05.01.2015 r.

5.1.2 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru opracowań wtórnych obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór opracowań wtórnych przeprowadzony został w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowane przed przystąpieniem do zestawienia danych. Dobór opracowań wtórnych do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia

W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji:

Kryteria włączenia:

- Populacja: pacjenci, u których wystąpił epizod anafilaksji;
- Interwencja: epinefryna podawana domięśniowo w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza do samodzielnego podania.

Kryteria wyłączenia:

- ❖ Opracowania ukierunkowane na populację pacjentów niezgodną ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego;
- ❖ Opracowania uwzględniające punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki lub farmakodynamiki;
- ❖ Poglądowy charakter publikacji uniemożliwiający wyciągnięcie wniosków.

5.2 Metodyka dla badań pierwotnych

5.2.1 Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację istniejących już niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych.

Strategie wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w rozdziale Załączniki [15.1].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 02.01.2015 r do 05.01.2015 r

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *MEDLINE (przez PubMed);*
- ❖ *EMBASE;*
- ❖ *Cochrane Library;*
- ❖ *CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database.*

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- ❖ *Rejestr badań klinicznych: www.clinical.trials.gov;*
- ❖ *Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych;*
- ❖ *Czasopisma medyczne: *Alergologia Polska, Alergologia Współczesna, Allergy, Journal of Allergy and Clinical Immunology*;*
- ❖ *Strony organizacji: NICE, Polskie Towarzystwo Alergologiczne, World Allergy Organization (WAO), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology AAAAI/ACAAI, European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI),*
- ❖ *Konsultacje z ekspertem medycznym.¹*

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [25] należy przedstawić pełny profil oceny bezpieczeństwa dla ocenianej technologii medycznej w tym informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w tym celu przeszukano również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

5.3 Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji: epinefryna w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza do samodzielnego podania przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „adrenaline and anaphylaxis” oraz „epinephrine and anaphylaxis”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 prób klinicznych. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej.

Szczegółowe informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku [15.1].

5.4 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych (Tabela 1). Dobór badań do analizy wykonywany był niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

5.5 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<u>Populacja:</u> ❖ Pacjenci ≥ 6 r.ż., u których wystąpiły ostre reakcje alergiczne (anafilaksja).	Do przeglądu włączono badania, w których populację stanowiły osoby dorosłe jak i dzieci. Większość zidentyfikowanych badań dotyczyła anafilaksji wywołanej przez pokarm.
	<u>Interwencja:</u> ❖ epinefryna podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml w formie ampułkostrzykawki lub autowstrzykiwacza* do samodzielnego podania	Większość odnalezionych badań dotyczyła adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu.

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Epinefryna może być następnie podana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, SOR). 	Odnaleziono badania, które dotyczyły braku podania adrenaliny w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji lub podania adrenaliny, ale w późniejszym czasie np. na pogotowiu ratunkowym.
	<p><u>Rodzaj badania:</u></p> <p>Ze względu na liczne ograniczenia w zakresie przeprowadzania randomizowanych badań klinicznych w anafilaksji (trudności natury etycznej, klinicznej i logistycznej) do analizy głównej włączone zostaną badania o najwyższej dostępnej wiarygodności (obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej w tym opisy serii przypadków) w postaci pełnotekstowej.</p> <p>W przypadku braku badań porównujących interwencje, w analizie zostaną przedstawione wyniki zarówno dla adrenaliny w ampułkostrzykawce jak i interwencji alternatywnej z badań bez grupy kontrolnej.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa zostanie opisana na podstawie ChPL, komunikatów ze stron FDA, EMA oraz URPL oraz badań na populacji osób z ryzykiem anafilaksji. Ponadto, zostanie przeprowadzone wyszukiwanie w bazach medycznych w celu identyfikacji opisów przypadków.</p>	Biorąc pod uwagę specyfikę zagadnienia należy spodziewać się dowodów naukowych opartych na wynikach badań z zakresu skuteczności praktycznej.
	<p><u>Filtry:</u> brak w trakcie wyszukiwania</p>	Podczas selekcji zastosowano filtry językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski
	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <p>Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ zgony; ❖ poprawa pierwszych objawów anafilaksji; ❖ czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaksji; ❖ działania niepożądane; ❖ hospitalizacje; ❖ wskaźnik <i>compliance</i> 	Wybrano punkty końcowe na podstawie opinii eksperta medycznego oraz zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.
Kryteria wykluczenia	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ populacja pacjentów niezgodna ze wskazaniem zawartym w analizie problemu decyzyjnego 	-
	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ epinefryna podawana w dawce niezgodnej z zarejestrowaną. 	-

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<u>Komparator:</u> ❖ inny niż wybrany w analizie problemu decyzyjnego.	-
	<u>Rodzaj badania w analizie głównej:</u> ❖ przedkliniczne; ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowany; ❖ abstrakty i postery konferencyjne, listy, komentarze; ❖ opisy przypadków (case study)	-
	<u>Punkty końcowe:</u> z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki	-

*W celu identyfikacji wszystkich badań dotyczących stosowania adrenaliny w leczeniu doraźnym

5.6 Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona według opracowanego wcześniej formularza i wykonana niezależnie przez dwie osoby.

5.7 Ocena wiarygodności

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zakwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną przez AOTM [1].

Ocena wiarygodności badań uwzględniała następujące narzędzia:

- ❖ dla randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy - skala JADAD [16];
- ❖ dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną - kwestionariusz NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [40];
- ❖ dla badań niekomparatywnych - skala *Institute of Health Economics* [21].

Ocenę jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [13].

5.8 Metody analizy i syntezy danych

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych.

5.8.1 Analiza statystyczna

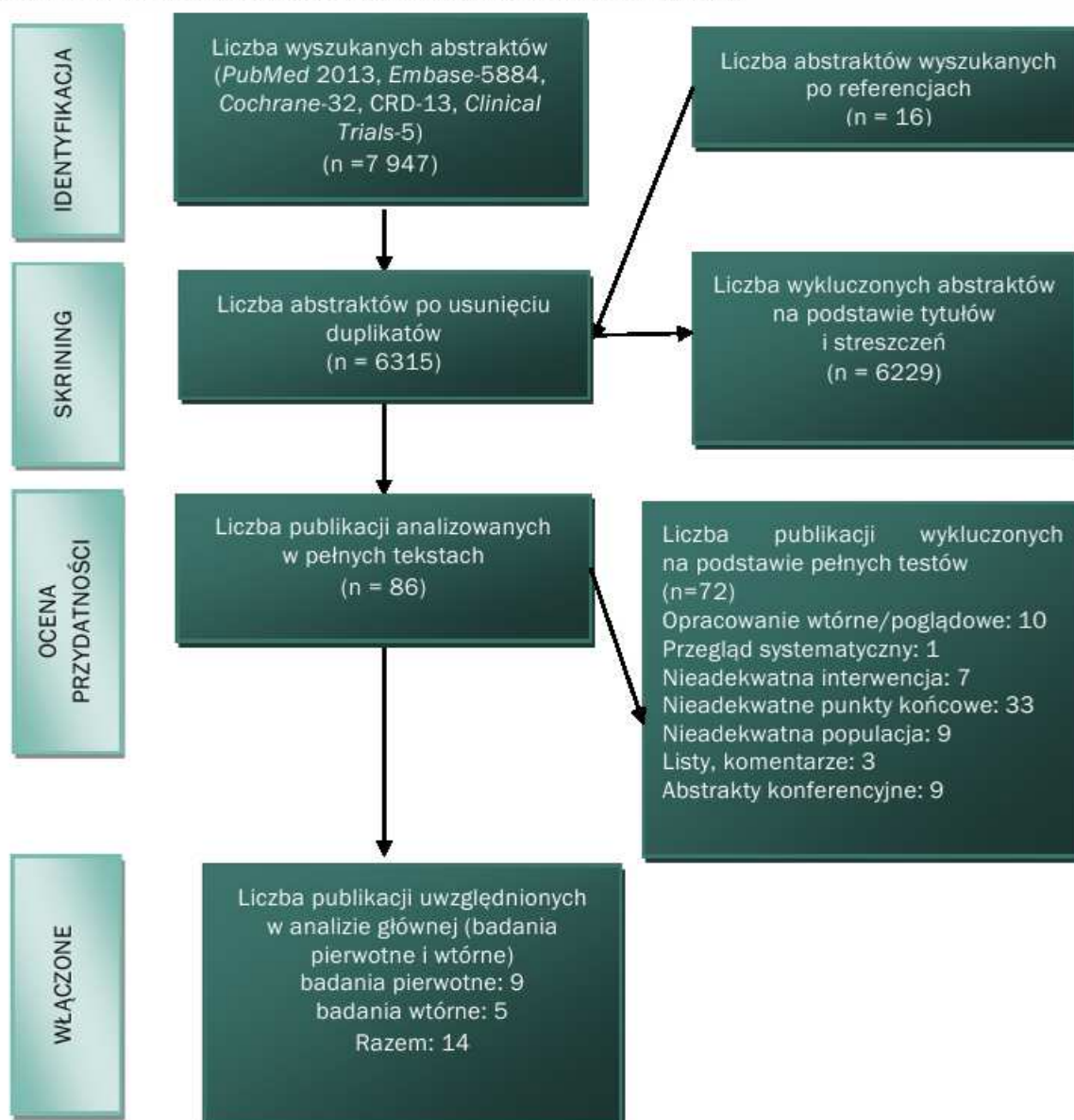
Charakter włączonych do analizy badań pozwolił na przedstawienie wyników w formie opisowej oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań.

6 Wyniki przeglądu efektywności klinicznej

6.1 Zidentyfikowane badania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 7 947 abstraktów, wśród których 14 badań pełnotekstowych (14 publikacji) spełniło kryteria włączenia do analizy głównej. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [19], które były zgodne z zaleceniami QUOROM [20]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

Diagram 1 Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA [19]



7 Przegląd opracowań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Rozporządzeniem MZ 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 [25] systematyczne wyszukiwanie w pierwszej kolejności ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w takich bazach medycznych jak *MEDLINE* (przez *PubMed*); *EMBASE*; *Cochrane Library* oraz *CRD*. W rozdziale zostaną wskazane opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i analizowanej interwencji.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia (*Armstrong 2013, Choo 2007, Dhimi 2014, Sheikh 2010, Sheikh 2012*) [2, 6, 8, 30, 31].

Tabela 2 Odnalezione przeglądy systematyczne (Armstrong 2013, Choo 2007, Dhani 2014, Sheikh 2010, Sheikh 2012)

Publikacja	Cel opracowania/wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Armstrong 2013	<p>Cel: Ocena w zakresie historii epizodów anafilaksji, przeprowadzonych badań fizykalnych, doraźnego zastosowania adrenalinu w autowstrzykiwaczu oraz wydawania skierowań do poradni specjalistycznych dla osób z alergią o ryzyku anafilaksji.</p> <p>Wyszukiwanie: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CENTRAL, DARE, HTA, NHS EED, Science Citation Index (SCI), CINAHL, EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-Process.</i> Data wyszukiwania 01.2011.</p> <p>Typ badania: RCT, CCT, obserwacyjne, prognostyczne, inne: w języku angielskim.</p>	<p>Pacjenci w dowolnym wieku, u których w nagłych przypadkach podejrzenia anafilaksji lub wystąpienia ostrej alergicznej reakcji (mogącej dorowadzić do anafilaksji) użyto adrenalinu w autowstrzykiwaczu.</p>	<p>Komparator: użycie adrenalinu obecnie lub w przeszłości, dostęp do adrenalinu w autowstrzykiwaczu, ocena stanu zdrowia za pomocą badania fizykalnego, skierowanie do specjalisty, brak wskazań do dalszego postępowania medycznego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie sformułowano zaleceń dotyczących skuteczności programów edukacyjnych stosowanych w anafilaksji. Planowano ocenę w zakresie poprawy parametrów klinicznych, wskaźnika hospitalizacji, długości hospitalizacji oraz wskaźnika śmiertelności. Dodatkowo brano pod uwagę wskaźniki chorobowości, użycie terapii ratujących życie, jakość życia, utratę produktywności oraz status opieki zdrowotnej. Autorzy nie zidentyfikowali dowodów naukowych wskazujących na wyraźne korzyści lub ich brak w przypadku wprowadzenia edukacyjnych planów postępowania z pacjentami z anafilaksją.
Choo 2007	<p>Cel: Ocena efektywności planu działania w anafilaksji, jako części długofalowej strategii samodzielnego zarządzania chorobą w celu poprawy wskaźników zdrowotnych.</p> <p>Wyszukiwanie: <i>CENTRAL, Cochrane, Medline, Embase;</i> rejestry badań klinicznych; kontakt z producentami i ekspertami w leczeniu anafilaksji. Identyfikacja materiałów nieopublikowanych. Data wyszukiwania 06.2006.</p> <p>Typ badania: RCT; bez ograniczeń dot. języka publikacji.</p>	<p>Pacjenci w dowolnym wieku, u których wystąpił epizod anafilaksji.</p>	<p>Interwencja: edukacyjny plan działania wdrożony u pacjenta z anafilaksją.</p> <p>Komparator: rutynowe postępowanie (standardowe) długoterminowej w opiece długoterminowej stosowanej u pacjenta z anafilaksją.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie sformułowano zaleceń dotyczących skuteczności programów edukacyjnych stosowanych w anafilaksji. Planowano ocenę w zakresie poprawy parametrów klinicznych, wskaźnika hospitalizacji, długości hospitalizacji oraz wskaźnika śmiertelności. Dodatkowo brano pod uwagę wskaźniki chorobowości, użycie terapii ratujących życie, jakość życia, utratę produktywności oraz status opieki zdrowotnej. Autorzy nie zidentyfikowali dowodów naukowych wskazujących na wyraźne korzyści lub ich brak w przypadku wprowadzenia edukacyjnych planów postępowania z pacjentami z anafilaksją.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY EPINEFRYNY (ADRENALINY WZF®)

W AMPULKOSTRZYKAWCE W LECZENIU DORAŻNYM, CIĘŻKICH REAKCJI ALERGICZNYCH (ANAFILAKSJI)

Publikacja	Cel opracowania/wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Dhimi 2014	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej interwencji stosowanych w nagłych przypadkach anafilaksji oraz ocena interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych w długofalowym zarządzaniu anafilaksją.</p> <p>Wyszukiwanie: baza Cochrane Library; CDSR, DARE, CENTRAL, Health Technology Assessments (HTA), EED; MEDLINE (OVID); Embase (OVID); CINAHL (Ebscohost), ISI Web of Science (Thomson Web of Knowledge), TRIP Database; rejestry badań klinicznych. Data wyszukiwania do 30.09.2012.</p> <p>Typ badania: SR (z lub bez metaanalizy), RCT, CCT, CBA, opisy serii przypadków (CS) (minimum 10 pacjentów)</p>	<p>Pacjenci w dowolnym wieku, u których wystąpił epizod anafilaksji.</p>	<p>Interwencja/Komparator: stosowane w nagłych przypadkach anafilaksji oraz interwencje farmakologiczne (edukacyjne, psychologiczne, profilaktyczne) w długofalowym zarządzaniu anafilaksją.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Do przeglądu włączono 55 badań, z czego 15 dotyczących stosowania adrenalinę w nagłych przypadkach anafilaksji (4 przeglądy systematyczne; 4 RCT; 2 kliniczno-kontrolne; 5 rejestrów zgonów). ■ Kryteria włączenia do niniejszego raportu spełniało badanie: Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000, które zostało zawarte w analizie głównej. Pozostałe badania dotyczyły leczenia empirycznego oraz profilaktyki. Badania Simons 1998 i Simons 2002 ze względu na nieadekwatną populację - osoby z ryzykiem anafilaksji, zostały włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa. ■ W świetle dostępnych dowodów naukowych o ograniczonej jakości metodologicznej, podanie adrenalinę jako terapii I rzutu w leczeniu doraźnym anafilaksji jest wskazane (terapia mogąca uratować życie). Lek należy podawać w postaci domięśniowej w przedniobocznej części uda. Wprowadzenie planów zarządzania anafilaksją może korzystnie wpłynąć na redukcję natężenia objawów. ■ W przeglądzie oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności praktycznej interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych. ■ Wyniki z badań Bock 2001, Pumphrey 2000, Sampson 1992 są zbiedzne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszej analizie głównej.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY EPINEFRYNY (ADRENALINY WZF®)

W AMPULKOSTRZYKAWCE W LECZENIU DORAŻNYM, CIĘŻKICH REAKCJI ALERGICZNYCH (ANAFILAKSJI)

Publikacja	Cel opracowania/wyszukiwanie/typ badania	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki
Sheikh 2010	Cel: Ocena korzyści i ryzyka stosowania epinefryny w leczeniu anafilaksji. Wyszukiwanie: baza CENTRAL, The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, BIOSIS, ISI Web of Knowledge LILACS; rejestry badań; referencje kontakt z producentami i ekspertami w leczeniu anafilaksji w celu zlokalizowania nieopublikowanych. Data wyszukiwania do 30.11.2010. Typ badania: RCT	Pacjenci w dowolnym wieku, u których w trakcie epizodu anafilaksji użyto adrenalinę w dowolnej postaci.	Interwencja: epinefryna podawana w dowolnej postaci. Komparator: brak interwencji, placebo, adrenalina w innej postaci, inni agonści adrenergicznych, receptorów	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie przedstawiono nowych zaleceń dotyczących skuteczności adrenaliny podawanej w 1 linii leczenia anafilaksji. Głównym punktem miała być ocena w zakresie ryzyka zgonów. Ponadto planowano ocenę w zakresie poprawności przebiegu interwencji, złagodzenia objawów anafilaktycznych, hospitalizacji oraz działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią. Autorzy podkreślają, że przeprowadzenie badań RCT jest mało prawdopodobne ze względów etycznych. Podanie adrenaliny w postaci domięśniowej jest nadal najbardziej optymalną formą leczenia pierwszego rzutu w anafilaksji.
Sheikh 2012 (Cochrane)	Cel: Ocena efektywności klinicznej adrenalinę (epinefryny) podawanej w automatycznym wstrzykiwaczu, w tagodzeniu objawów ze strony układu oddechowego, krążenia oraz innych objawów występujących w czasie anafilaksji w środowisku.	Pacjenci w dowolnym wieku, u których w trakcie epizodu anafilaksji użyto adrenalinę w autowstrzykiwaczu.	Interwencja: epinefryna w autowstrzykiwaczu. Komparator: brak interwencji, placebo, adrenalina w innej postaci, inni agonści adrenergicznych, receptorów	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu nie włączono żadnych badań spełniających kryteria, w związku z czym nie przedstawiono nowych zaleceń dotyczących skuteczności adrenaliny podawanej w autowstrzykiwaczu. Głównym punktem miała być ocena w zakresie ryzyka zgonów. Ponadto planowano ocenę w zakresie poprawności przebiegu interwencji, złagodzenia objawów anafilaktycznych, hospitalizacji oraz działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią. Autorzy podkreślają, że przeprowadzenie badań RCT jest mało prawdopodobne ze względów etycznych. Podanie adrenaliny we wstrzykiwaczu jest nadal najbardziej skuteczną formą leczenia pierwszego rzutu w anafilaksji.

8 Analiza główna: Efektywność kliniczna epinefryny podawanej w postaci domięśniowej jako roztwór w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji)

8.1 Wyniki wyszukiwania

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ analiza kliniczna powinna zawierać porównanie czyli przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania retrospektywne. Badanie z grupą kontrolną (*Fleming 2015*) [10] oceniające wpływ wczesnego podania adrenaliny lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji, badanie *Simons 2009* [32] analizujące skuteczność zastosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej oraz opracowanie *Gold 2000* [14], w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*.

Dodatkowo zidentyfikowano 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej (*Block 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*) [3, 29, 24] opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji. W niniejszej analizie wybranym postępowaniem alternatywnym jest brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji, a następnie podanie adrenaliny domięśniowo w chwili interwencji personelu medycznego.

Ze względu, iż zgony stanowią najważniejszy punkt końcowy w leczeniu anafilaksji, a występują zazwyczaj w przypadku braku podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić wyniki dla samej interwencji alternatywnej.

Zidentyfikowano również 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej (*Topal 2013, Gallagher 2011*) [38, 12] analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu podczas

epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana. Badania te skoncentrowane były wyłącznie na ocenie wskaźnik „*compliance*”.

Żadne z badań włączonych do analizy głównej analizujące skuteczność kliniczną, nie oceniało bezpieczeństwa stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu.

Odnaleziono wyłącznie jedno badanie *Campbell 2015* [5] oceniające bezpieczeństwo (zaburzenia sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnym, dożylnie, dożylnie we wlewie ciągłym) u pacjentów z anafilaksją, które włączono do analizy głównej.

Ponadto, zidentyfikowano badania oceniające działania niepożądane adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu, które dotyczyły wyłącznie populacji z ryzykiem reakcji anafilaktycznej (*Simons 1998, Simons 2002*) [33, 34]. Badania te zostały włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa adrenaliny została oparta o ChPL, komunikaty ze stron FDA, EMA oraz URPL oraz badania na populacji osób z ryzykiem anafilaksji. Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych w celu identyfikacji opisów przypadków.

8.2 Analiza efektywności klinicznej epinefryny w leczeniu epizodów anafilaksji na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną

8.2.1 Fleming 2015 [15, 16]

W retrospektywnym badaniu *Fleming 2015* oceniano wpływ wczesnego podania adrenaliny (przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy) oraz późnego podania adrenaliny (otrzymanie adrenaliny na szpitalnym oddziale ratunkowym) na długość hospitalizacji. Analizowaną populację stanowiły dzieci ze średnią wieku 5,2 lata, u których zarejestrowano reakcję anafilaktyczną na pokarm.

8.2.1.1 Metodyka badania

Tabela 3 Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Fleming 2015*)

Metodyka	Opis
Publikacje	<i>Fleming 2015 [10]</i>
Sponsor	<i>Department of Pediatrics at Hasbro Children's Hospital/Rhode Island Hospital</i>
Stan upublicznienia	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 3, Issue 1, January-February 2015, Pages 57-62</i>
Miejsce badania	<i>Hasbro Children's Hospital/Rhode Island Hospital, Stany Zjednoczone</i>
Rodzaj i typ badania	Badanie retrospektywne z grupą kontrolną (analiza historii choroby w oparciu o karty pacjentów) Typ badania: IIID
Okres trwania badania	Dokumentacja medyczna zebrana w okresie od 1 stycznia 2001 r. do 31 grudnia 2009 r. (6 lat)
Populacja	Pacjenci poniżej 18 r.ż., u których, zarejestrowano reakcję anafilaktyczną na pokarm.
Interwencja	<p>W badaniu nie podano informacji, pod jaką postacią podawano adrenalinę, zawarto natomiast informacje, iż ponad połowa pacjentów, która zastosowała adrenalinę przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy stanowiła adrenalinę w autowstrzykiwaczu. Ponadto, 80% pacjentów w grupie interwencji posiadało adrenalinę w autowstrzykiwaczu. W związku z powyższym uznano, iż oceniana interwencja jest zgodna z wybraną do niniejszej analizy.</p> <p>Adrenalina podana przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy.</p>
Komparator	Późne podanie adrenaliny (po przybyciu na szpitalny oddział ratunkowy).

8.2.1.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badania *Fleming 2015* została oceniona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.2.1.3 Populacja

Kryterium włączenia do badania obejmowało pacjentów poniżej 18 roku życia, u których stwierdzono podczas pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym anafilaksję wywołaną pokarmem. W opracowaniu *Fleming 2015* nie określono kryteriów wykluczenia z badania.

Ostra reakcja alergiczna wywołana przez pokarm została zdefiniowana, jako ostre objawy (trwające <72 godzin), które były zgodne dla objawów reakcji IgE zależnych. Początek reakcji musiał nastąpić w ciągu 2 godzin od poknięcia pokarmu, który mógł być przyczyną alergii.

Dodatkowo, anafilaksję wywołaną przez pokarm określono, jako ostrą reakcję alergiczną, która spełniała kryteria dla anafilaksji ustanowione przez 2 sympozjum *the National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network*.

W okresie od 1 stycznia 2001 r. do 31 grudnia 2009 r. odnotowano 384 wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem. Średnia wieku pacjentów wynosiła 5,2 lata, a 53% osób stanowiła płeć męska. Najczęstszym czynnikiem wyzwalającym były orzeszki ziemne (40% w grupie „wczesnego podania adrenaliny” i 33% w grupie „późnego podania adrenaliny”).

Adrenalinę podano u 61% pacjentów z anafilaksją wywołaną pokarmem (n=234). Większość pacjentów (70%) otrzymała adrenalinę przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy. Pozostałe 30% pacjentów nie otrzymało pierwszej dawki adrenaliny, aż do przybycia na szpitalny oddział ratunkowy.

Miejsce przebywania pacjentów, u których wystąpił epizod anafilaktyczny różni się pomiędzy analizowanymi grupami. U pacjentów, którzy wcześniej otrzymali adrenalinę reakcja anafilaktyczna najczęściej występowała w szkole. Natomiast w grupie, która przyjęła adrenalinę później, częściej odnotowywano przypadki anafilaksji w domu.

Najczęstszymi objawami występującymi w obu grupach była wysypka i obrzęk. Zawroty głowy i/lub omdlenia były częściej odnotowywane w grupie pacjentów, którzy otrzymywali adrenalinę wcześniej.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania zamieszczono w załączniku [15.4].

8.2.1.4 Interwencja

Przypadki anafilaksji wywołanej pokarmem podzielono na 2 grupy w zależności od czasu podania adrenaliny.

Tabela 4 Interwencje (*Fleming 2015*)

Opis	
Wczesne podanie adrenaliny	Zdefiniowane, jako otrzymanie adrenaliny przed przyjazdem na szpitalny oddział ratunkowy.
Późne podanie adrenaliny	Zdefiniowane, jako otrzymanie adrenaliny na szpitalnym oddziale ratunkowym.

W badaniu *Fleming 2015* nie sprecyzowano jaki rodzaj adrenaliny podano pacjentom z reakcją anafilaktyczną na pokarm. Podano natomiast informacje, iż 80% pacjentów w grupie interwencji posiadało adrenalinę w autowstrzykiwaczu i ponad połowa pacjentów z tej grupy ją zastosowała. W związku z powyższym uznano, iż oceniana interwencja jest zgodna z wybraną do niniejszej analizy.

Pacjenci z grupy, w której wcześniej podano adrenalinę częściej otrzymywali kortykosteroidy przed przyjazdem na szpitalny oddział ratunkowy.

Jedynie 5% pacjentów z grupy ocenianej interwencji otrzymało >1 dawkę adrenaliny.

Ponadto pacjenci, którzy wcześniej otrzymali adrenalinę rzadziej otrzymywali leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, wziewne postaci β-agonistów i leki antycholinergiczne niż pacjenci, u których zastosowano adrenalinę dopiero na oddziale ratunkowym.

8.2.1.5 Skuteczność

W analizie skuteczności oceniano wskaźniki: hospitalizacji oraz *compliance*.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (Fleming 2015)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Hospitalizacje	Wczesne podanie adrenaliny w porównaniu z późnym podaniem adrenaliny, a długość hospitalizacji.	OR (95% CI)
Wskaźnik compliance	Zależność pomiędzy posiadaniem adrenaliny w autowstrzykiwaczu, a użyciem w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.	OR (95% CI)

8.2.1.5.1 Hospitalizacje

W tabeli poniżej zaprezentowano wpływ czasu podania adrenaliny na hospitalizacje z powodu epizodu anafilaksji (wczesne podanie vs późne podanie).

Tabela 6 Wyniki skuteczności klinicznej – hospitalizacje (Fleming 2015)

Parametr	Okres trwania badania	OR* (95% CI)	Istotność statystyczna, wartość p	GRADE
Wynik nieskorygowany				
Hospitalizacje	6 lat	0,27 (0,15; 0,52)	<0,001	Sredni ^{1,3}
Wynik skorygowany o wiek, płeć, rasę				
Hospitalizacje	6 lat	0,25 (0,12; 0,49)	<0,001	Sredni ^{1,3}
Wynik skorygowany o wiedzę o czynniku wyzwalającym (alergen), astmę, posiadanie własnej adrenaliny w autowstrzykiwaczu, przybycie ambulansu				
Hospitalizacje	6 lat	0,25 (0,10; 0,62)	0,003	Sredni ^{1,3}

*OR obliczony przez autorów badania, ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Znacząco mniej hospitalizacji odnotowano w grupie pacjentów, którym wcześniej podano adrenalinę niż w grupie, w której adrenalinę podano później (17% vs 43%; $p < 0,001$).

Obliczone przez autorów badania *Fleming 2015* ilorazy szans wykazały, iż niezależnie od uwzględnionych w analizie czynników zakłócających, ryzyko hospitalizacji było znamienne statystycznie mniejsze w grupie, której podano adrenalinę wcześniej w porównaniu do grupy, której podano adrenalinę późno.

Mediana długości pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym była krótsza u pacjentów, którzy otrzymali adrenalinę wcześniej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali ją później (3 vs 4 godziny; $p = 0,003$).

Przeprowadzona przez autorów badania *Fleming 2015* analiza wrażliwości uwzględniająca bardziej rygorystyczne definicje anafilaksji wywołanej przez

pokarm, również wykazała wynik znamieny statystycznie: OR= 0,27 (95% CI, 0,10; 0,75) wskazując tym samym na korzyści z wczesnego podania adrenaliny.

8.2.1.5.2 Wskaźnik *compliance*

W tabeli poniżej zaprezentowano wpływ posiadania adrenaliny w ampułkostrzykawce na jej wczesne zastosowanie (przed przyjęciem na szpitalny oddział ratunkowy).

Tabela 7 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik *compliance* (Fleming 2015)

Parametr	Okres trwania badania	OR* (95% CI)	Istotność statystyczna, wartość p	GRADE
Wskaźnik <i>compliance</i>	6 lat	12,67 (4,46; 35,96)	<0,001	Średni ^{1,3}

*OR obliczony przez autorów badania, ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Posiadanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu znacząco zwiększało szanse na wczesne jej zastosowanie. Obliczony przez autorów badania iloraz szans wyniósł 12,67 (95% 4,46; 35,96) i był znamieny statystycznie.

8.2.2 Gold 2000

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 badania retrospektywne *Gold 2000* [14] analizujące hospitalizacje oraz wskaźnik częstości stosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego u pacjentów, którym ją przepisano.

Badanie zostało przeprowadzone telefonicznie za pomocą kwestionariusza wśród rodziców dzieci z epizodem anafilaktycznym w historii choroby, które otrzymały od lekarza alergologa receptę na adrenalinę w autowstrzykiwaczu (Epipen®).

8.2.2.1 Metodyka

Tabela 8 Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Gold 2000*)

Metodyka	Opis
<i>Gold 2000</i>	

Metodyka	Opis
Publikacje	Gold 2000 [14]
Sponsor	Brak informacji
Stan upublicznienia	J Allergy Clin Immunol 2000;106:171-6
Miejsce badania	Szpital Matki i dziecka, Południowa Australia, Adelaide
Rodzaj i typ badania	Badanie retrospektywne (przy użyciu kwestionariusza telefonicznego), typ badania IV C
Okres trwania badania	Styczeń 1996 r. do lipca 1998 roku
Populacja	Dzieci z anafilaksją
Interwencja	Adrenalina w autowstrzykiwaczu (Epipen®)
Komparator	Brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu anafilaksji, następnie podanie adrenaliny przez personel medyczny.

8.2.2.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badania *Gold 2010* została oceniona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), której szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.2.2.3 Populacja

W badaniu *Gold 2000* zidentyfikowano 94 dzieci, którym przepisano adrenalinę w autowstrzykiwaczu. Wśród nich 86 dzieci miało anafilaksję, natomiast u 8 stwierdzono ciężką astmę. Kwestionariusz na temat anafilaksji został skompletowany od 68 (80%) rodziców tych dzieci.

Mediana wieku bez względu na przyczynę epizodu (owady, pokarm, idiopatyczna) wynosiła 8 lat (1,5 – 19).

Najczęstszym czynnikiem wyzwalającym anafilaksję były owady (N=42) oraz pokarm (N=28). Natomiast tylko u 2 dzieci odnotowano anafilaksję idiopatyczną. Najczęstszym objawem epizodu anafilaktycznego był skrócony oddech (93%), wysypka (85%) oraz swędzenie (74%).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania zamieszczono w załączniku [15.4].

8.2.2.4 Interwencja

Dzieci z epizodem anafilaksji przydzielono do 2 grup. Szczegółowe informacje podano poniżej.

Tabela 9 Interwencje (Gold 2000)

Opis	
Użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej	Przyjęcie adrenaliny w czasie reakcji anafilaktycznej. Dostępny autowstrzykiwacz został przepisany przez lekarza alergologa.
Brak użycia adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej	Brak podania adrenaliny w czasie reakcji anafilaktycznej pomimo jej przepisania. Adrenalina mogła zostać podana dopiero przez personel medyczny (na pogotowiu ratunkowym).

Warunkiem udziału w badaniu były: potwierdzona wpisem wizyta u lekarza alergologa, który przepisał adrenalinę w autowstrzykiwaczu, waga dziecka powyżej 15 kg oraz wystąpienie epizodu anafilaksji, który objawiał się zaburzeniami ze strony układu oddechowego oraz zaburzeniami sercowo-naczyniowymi.

W analizowanym badaniu *Gold 2000* interwencję stanowiła adrenalina podawana w autowstrzykiwaczu (preparat Epipen®).

8.2.2.5 Skuteczność

We włączonym badaniu (*Gold 2010*) analizowano wskaźnik *compliance*, czyli częstość zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej u pacjentów, którym została ona przepisana. Dodatkowo opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (Gold 2000)

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Wskaźnik <i>compliance</i>	Odsetek pacjentów, którzy wykupili adrenalinę w autowstrzykiwaczu i zastosowali ją w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.	Opisowo, wartość statystyczna p
Hospitalizacje	Odsetek hospitalizacji po wstrzyknięciu lub nie wstrzyknięciu adrenaliny w autowstrzykiwaczu.	Opisowo, wartość statystyczna p

8.2.2.5.1 Wskaźnik Compliance

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźnik *compliance*, czyli związek pomiędzy zastosowaniem przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu, a użycia jej w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Tabela 11 Wyniki dla skuteczności klinicznej – wskaźnik *compliance* (Gold 2000)

Punkt końcowy	Grupy	n (%)	Liczba epizodów anafilaksji, N	Późniejsze podanie adrenaliny przez personel medyczny; n (%)	GRADE
Wskaźnik <i>compliance</i>	Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu	13 (29)	45	2 (14)	Niska ^{1,3}
	Brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu	32 (71)		15 (47)	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Spośród 45 odnotowanych epizodów anafilaksji tylko 13 (29%) osób, które posiadało adrenalinę w autowstrzykiwaczu (Epipen®) zastosowała ją w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

Natomiast, aż dwadzieścia dwie osoby z 32 (69%), które nie wstrzyknęły sobie adrenaliny w trakcie epizodu anafilaksji posiadała ją przy sobie. Adrenalina w autowstrzykiwaczu była częściej używana w przypadku anafilaksji wywołanej jadem owadów niż anafilaksji wywołanej przez pokarm ($p < 0,05$).

Ponadto, wśród 32 osób, które nie zastosowały adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie reakcji anafilaktycznej, 15 (47%) z nich otrzymało ją na pogotowiu ratunkowym lub została im ona podana przez lekarza. Natomiast z grupy, która użyła Epipen® w czasie reakcji anafilaktycznej, jedynie 2 otrzymały ją później na pogotowiu ratunkowym ($p < 0,05$).

8.2.2.5.2 Hospitalizacje

W tabeli poniżej przedstawiono hospitalizacje z powodu wystąpienia epizodu anafilaksji. Hospitalizację definiowano jako przyjęcie do szpitala.

Tabela 12 Wyniki dla skuteczności klinicznej - hospitalizacje (Gold 2000)

Punkt końcowy	Grupy	n (%)	Liczba epizodów anafilaksji, N	Hospitalizacje, n (%)	Istotność statystyczna p	GRADE
---------------	-------	-------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------	-------

Punkt końcowy	Grupy	n (%)	Liczba epizodów anafilaksji, N	Hospitalizacje, n (%)	Istotność statystyczna p	GRADE
Hospitalizacje	Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu	13 (29)	45	2 (14)	<0,05	Średnia ^{1,3}
	Brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu	32 (71)		15 (47)		

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Dzieci, które przyjęły adrenalinę w autowstrzykiwaczu znacznie rzadziej wymagały hospitalizacji związanej z anafilaksją w porównaniu do dzieci, którym nie podano adrenaliny w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

8.2.3 Simons 2009

Publikacja *Simons 2009* [32] stanowi badanie, w którym dane pozyskano za pomocą poczty elektronicznej, oceniające użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji. Grupę kontrolną stanowią pacjenci, którzy nie zastosowali adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

Wszyscy uczestnicy zostali poproszeni o udzielenie odpowiedzi na 17 podstawowych pytań wielokrotnego wyboru na temat epizodu anafilaksji. Pytania dotyczyły:

- ❖ miejsca i czasu wystąpienia epizodu;
- ❖ objawów towarzyszących;
- ❖ informacji odnośnie czy osoby uczulone były astmatykami, a jeśli tak, to czy leki na astmę były podane w czasie epizodu anafilaktycznego;
- ❖ informacji czy przepisano im leki, które miały zostać podane w czasie epizodu anafilaksji;
- ❖ gotowości do radzenia sobie z anafilaksją w społeczności.

Uczestnikom badania, którzy użyli adrenaliny w autowstrzykiwaczu zadano dodatkowo 16 pytań wielokrotnego wyboru na temat tempa i kolejności objawów, pozycji ciała w momencie wstrzyknięcia adrenaliny, łącznej liczby wstrzyknięć adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji, problemów napotkanych przy użyciu autowstrzykiwacza.

Natomiast pacjentom z 2 grupy zadano 1 dodatkowe pytanie na temat, powodu nie wykorzystania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

8.2.3.1 Metodyka badania

Tabela 13 Charakterystyka badania włączonego do analizy (Simons 2009)

Metodyka	Opis
Publikacje	Simons 2009 [32]
Sponsor/granty	Canadian Institutes of Health Research, Dey Pharmaceuticals.
Stan upublicznienia	J Allergy Clin Immunol 2009;124:301-6
Miejsce badania	Center for Anaphylactic Support, które było odwiedzane przez pacjentów.
Rodzaj i typ badania	Badanie drogą poczty elektronicznej, typ badania IVC
Okres trwania badania	Brak informacji
Populacja	Pacjenci z anafilaksją
Interwencja	Adrenalina podana w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji
Komparator	Brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji

Analizowane punkty końcowe skuteczności dotyczyły wyłącznie zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu: poprawa objawów reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

8.2.3.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badania Simons 2009 została oceniona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.2.3.3 Populacja

Uczestnikami badania ankietowego byli pacjenci, którzy przeżyli epizod anafilaktyczny. Anafilaksja została zdefiniowana jako ciężka, nagła postać reakcji alergicznej. Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjenci, którzy zastosowali adrenalinę w autowstrzykiwaczu jako leczenie doraźne

w momencie epizodu anafilaktycznego oraz pacjentów, którzy nie zastosowali adrenaliny w autowstrzykiwaczu w leczeniu doraźnym w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego.

W badaniu wzięło udział 1885 osób. Pięćset (27%) osób zastosowało adrenalinę w autowstrzykiwaczu oraz 1385 (73%) osób nie zastosowało ocenianej interwencji. Większość pacjentów biorących udział w ankiecie było dorosłych, pomiędzy 19 a 65 rokiem życia (62%). Głównymi objawami w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej były problemy z oddychaniem: kaszel, świszczący oddech (70%). Ponadto, odnotowywano problemy w obrębie gardła: swędzenie, chrypkę (59%). Najczęściej wymienianym czynnikiem wyzwalającym anafilaksję był jad owadów (24%) oraz orzeszki ziemne (13%). Reakcja swędzenie, chrypkę (59%). Najczęściej wymienianym czynnikiem wyzwalającym anafilaksję był jad owadów (24%) oraz orzeszki ziemne (13%). Reakcja anafilaktyczna występowała zazwyczaj w domu (47%), w czasie aktywności na wolnym powietrzu (11%), w placówkach służby zdrowia i restauracjach (po 10%).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania zamieszczono w załączniku [15.4].

8.2.3.4 Interwencja

W badaniu ankietowym *Simons 2009* wzięły udział osoby, które zastosowały adrenalinę w autowstrzykiwaczu jako leczenie doraźne w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Natomiast nie podano informacji o dawkowaniu adrenaliny w ampułkostrzykawce. Należy nadmienić, iż większą część uczestników badania stanowili pacjenci dorośli w związku, z czym możemy założyć, iż były to osoby, które posiadały adrenalinę w ampułkostrzykawce w dawce 0,3 ml.

Wśród 500 użytkowników adrenaliny w autowstrzykiwaczu, 59% z nich adrenalinę wstrzyknęło sobie samemu, a pozostałe 41% osób potrzebowało pomocy innej osoby.

U 78% osób adrenalinę wstrzykiwano 30 minut od wystąpienia pierwszych objawów. Więcej niż jedno wstrzyknięcie adrenaliny raportowano tylko u 18% osób. Odstęp czasowy pomiędzy pierwszą, a drugą dawką adrenaliny wynosił zazwyczaj 15-30 minut (35%), następnie 0-15 minut (29%), 30-45 minut (15%), 45-60 minut (11%) oraz >1 godziny (6%). Najczęstszą pozycją ciała przy wstrzykiwaniu adrenaliny była pozycja siedząca (51%), następnie stojąca (28%).

8.2.3.5 Skuteczność

Jako punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowano poprawę natężenia objawów oraz czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (Simons 2009)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Poprawa pierwszych objawów anafilaksji	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa problemów m. in.: z oddychaniem, z gardłem, skórne	Odsetek pacjentów, opisowo
Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów	< 5 min, 5-10 min, 11-30 min, 31-60 min, > 60 min	Odsetek pacjentów, opisowo

8.2.3.5.1 Poprawa pierwszych objawów anafilaktycznych

W tabeli poniżej zaprezentowano odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę pierwszych objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu.

Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej – poprawa pierwszych objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu (Simons 2009)

Poprawa objawów anafilaktycznych	Odsetek pacjentów, u których odnotowano poprawę objawów anafilaktycznych	GRADE
Problemy oddechowe	40%	Niska ^{1,3}
Problemy z gardłem	18%	Niska ^{1,3}
Problemy skórne	18%	Niska ^{1,3}
Wstrząs	8%	Niska ^{1,3}
Problemy w obrębie ust	6%	Niska ^{1,3}

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Czterdzieści procent uczestników ankiety po wstrzyknięciu adrenaliny zauważyło poprawę oddychania, 18% doświadczyło poprawy ze strony gardła oraz poprawę problemów w obrębie skóry.

8.2.3.5.2 Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych

W badaniu ankietowym *Simons 2009* analizowano czas od wstrzyknięcia adrenaliny w autowstrzykiwaczu do ustąpienia objawów anafilaktycznych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej – czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych (*Simons 2009*)

Czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa	GRADE
<5 min	25%	Niska ^{1,3}
5-10 min	23%	Niska ^{1,3}
11-30 min	26%	Niska ^{1,3}
31-60 min	7%	Niska ^{1,3}
>60 min	4%	Niska ^{1,3}
Nie wiadomo	9%	Niska ^{1,3}
Brak poprawy	6%	Niska ^{1,3}

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Objawy anafilaktyczne po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu ustępowały zazwyczaj szybko. U 25% osób raportowano, iż czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych wynosił <5 minut. Ustąpienie objawów od 5-10 minut doświadczyło 23% osób i od 11-30 minut 26% osób. Brak poprawy objawów anafilaktycznych odnotowano u 6% osób.

8.2.4 Campbell 2015

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie obserwacyjne, kohortowe *Campbell 2015* [5] analizujące częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko przedawkowania po zastosowaniu adrenaliny w zależności od sposobu jej podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnie, dożylnie, dożylnie we wlewie ciągłym).

8.2.4.1 Metodyka badania

Tabela 17 Charakterystyka badania włączonego do analizy (Campbell 2015)

Metodyka	Opis
<i>Campbell 2015</i>	
Publikacje	<i>Campbell 2015 [5]</i>
Sponsor	Brak sponsora
Stan upublicznienia	<i>J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan-Feb;3(1):76-80.</i>
Miejsce badania	Szpital kliniczny Mayo, Saint Marys campus ED
Rodzaj i typ badania	Obserwacyjne, kohortowe; typ badania IV C
Okres trwania badania	Kwiecień 2008 r - lipiec 2012 r.
Populacja	Pacjenci z anafilaksją
Interwencja	Adrenalina w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu
Komparator	Adrenalina podawana domięśniowo we wstrzyknięciu, dożylnie, podskórnice

8.2.4.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badania *Campbell 2015* została oceniona za pomocą skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.2.4.3 Populacja

Badaną grupę obejmuje 573 pacjentów, z których, 301 (57,6%) otrzymało co najmniej 1 dawkę adrenaliny. Mediana wieku wynosiła 34,5 lat. Łącznie 362 dawek adrenaliny podano u 301 pacjentów: 245 dawek za pomocą autowstrzykiwacza domięśniowo (67,7%), 71 dawek we wstrzyknięciu domięśniowym (19,6%), 30 dawek podskórnice (8,3%), 12 dawek dożylnie (3,3%) i 4 dawki w postaci dożylnej (wlew ciągły). Najczęstszą przyczyną reakcji anafilaktycznej był pokarm (40%).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania zamieszczono w załączniku [15.4].

8.2.4.4 Interwencja

W badaniu *Campbell 2015* interwencję stanowiła adrenalina podawana za pomocą różnych sposobów: podskórnie, dożylnie, dożylnie - we wlewie ciągłym, domięśniowo z użyciem autowstrzykiwacza, domięśniowo - klasyczne wstrzyknięcie. W analizie brano pod uwagę wszystkie dawki adrenaliny.

8.2.4.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *Campbell 2015* analizowano ryzyko przedawkowania oraz wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych po podaniu adrenaliny.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa (*Campbell 2015*)

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Przedawkowanie	Przedawkowanie adrenaliny zdefiniowano, jako dawkę, która przekroczyła zalecaną, gdzie wg wytycznych klinicznych wynosi: 0,01 mg/kg, z maks. dawką 0,5 mg dla adrenaliny podawanej domięśniowo.	Liczba, opisowo
Incydenty sercowo-naczyniowe	Liczba pacjentów, u których wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe.	Liczba, opisowo

8.2.4.5.1 Ocena ryzyka przedawkowania i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali adrenalinę w szpitalnym oddziale ratunkowym byli w trakcie ciągłego monitorowania serca. Nadciśnienie sklasyfikowano jako działanie niepożądane jeśli ciśnienie skurczowe wynosiło ≥ 180 mg Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 120 mg Hg po podaniu adrenaliny. Niedokrwienie serca wymagało udokumentowanego podniesienia poziomu troponiny T z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego, takimi jak ucisk w klatce piersiowej lub ból. Dusznicę bolesną zdefiniowano jako ucisk w klatce piersiowej lub ból bez podniesienia poziomu troponiny T. Natomiast udar mózgu zdefiniowano jako początki jakiegokolwiek niewydolności neurologicznej.

Nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania adrenaliny u pacjentów, którym podano ją w autowstrzykiwaczu lub domięśniowo we wstrzyknięciu. Cztery przypadki przedawkowania adrenaliny odnotowano u pacjentów, którym podano ją w postaci dożylniej.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę incydentów sercowo-naczyniowych odnotowanych po zastosowaniu adrenaliny w zależności od drogi podania.

Tabela 19 Wyniki dla bezpieczeństwa - incydenty sercowo-naczyniowe (Campbell 2015)

Punkt końcowy		Adrenalina w autowstrzykiwaczu domięśniowo (N=245) n (%)	Adrenalina we wstrzyknięciu domięśniowo (N=71) n (%)	Adrenalina podawana podskórnie (N=12) n (%)	Adrenalina podawana dożylnie (N=30) n (%)	Adrenalina podawana dożylnie przez wlew ciągły (N=4) n (%)	GRADE
Incydenty sercowo-naczyniowe	Ogółem	3 (1,2)	1 (1,4)	0	4 (13,3)	0	Niska ^{1,3}
	Arytmia	0	0	0	1 (3,3)	0	
	Niedokrwienie serca	0	1 (1,4)	0	3 (10)	0	
	Udar mózgu	0	0	0	0	0	
	Dusznicza bolesna bez niedokrwienia serca	1 (0,4)	0	0	0	0	
	Nadciśnienie	2 (0,8)	0	0	0	0	

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego; N=liczba dawek adrenaliny, n=liczba zdarzeń

Odnotowano łącznie 3 incydenty sercowo-naczyniowe w grupie, w której podawano adrenalinę w autowstrzykiwaczu domięśniowo.

Ponadto, autorzy badania podkreślili, iż adrenalina podawana domięśniowo jest bezpieczna i powinna być stosowana w początkowym etapie leczenia epizodów anafilaksji.

Incydenty sercowo-naczyniowe występowały rzadziej w grupie osób, u których zastosowano adrenalinę domięśniowo niż w grupie otrzymującej adrenalinę dożylnie: [4 incydenty sercowo-naczyniowe z 316 dawek adrenaliny podawanej domięśniowo (1,3%) vs 3 incydenty sercowo-naczyniowe z 30 dawek adrenaliny podawanej dożylnie (10%) vs p=0,006].

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe opisy przypadków wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu lub po wstrzyknięciu domięśniowym.

Tabela 20 Wyniki dla bezpieczeństwa-incydenty sercowo-naczyniowe (Campbell 2015)

Wiek /pleć	Dawka/s osób podania	Miejsce podania	Opis	Wcześniejsze incydenty sercowo-naczyniowe	Leki stosowane w incydentach sercowo-naczyniowych
76/K	0,4 mg/we wstrzykni	Szpitalny oddział ratunkowy	Niedokrwienie serca: przed przyjazdem do szpitalnego pogotowia ratunkowego pacjent zastosował	Nadciśnienie, hiperlipidemia, wcześniejszy zawał	Lisinopril, hydrochlorotiazyd, atenolol, lowastatin

Wiek /pleć	Dawka/s posób podania	Miejsce podania	Opis	Wcześniejsze incydenty sercowo-naczyniowe	Leki stosowane w incydentach sercowo-naczyniowych
	ęciu domięśniowo		0,3 ml epinefryny w autowstrzykiwaczu (objawy: obrzęk gardła, trudności w oddychaniu), następnie w szpitalu stwierdzono obrzęk jamy ustnej i gardła i otrzymał domięśniowo jeszcze raz 0,4 mg adrenaliny we wstrzyknięciu; gdzie poczuł ucisk w klatce piersiowej; a stężenie troponiny T zostało podwyższone.	serca i zabieg pomostowania tętnic wieńcowych	
74/ M	-/w autowstrzykiwaczu	Dom	Dusznicza bolesna: Pacjent sam wstrzyknął sobie 0,3 ml epinefryny w autowstrzykiwaczu po użądleniu pszczoły, przed przybyciem do szpitala poczuł ucisk w klatce piersiowej, gdzie następnie nie stwierdzono u niego podwyższonego poziomu tropiny T	Nie	Nie
58/K	-/w autowstrzykiwaczu	Szpitalny oddział ratunkowy	Nadciśnienie: pacjent otrzymał adrenalinę w dawce 0,3 ml w autowstrzykiwaczu (objawy: pokrzywka, obrzęk naczynioworuchowy po zażyciu leków), ciśnienie krwi wzrosło do 224/134 mm Hg i znormalizowało się po około 10 minutach.	Nadciśnienie, hiperlipidemia	Atorwastatin, Lisinopril
46/ M	-/w autowstrzykiwaczu	Dom	Nadciśnienie: przez przyjazdem do szpitala pacjent samodzielnie wstrzyknął domięśniowo 2 dawki 0,3 ml adrenaliny w autowstrzykiwaczu (objawy: skurcz gardła, duszności), w szpitalu stwierdzono u niego nadciśnienie, którego nie odnotowano w przeszłości.	Nie	Nie

8.3 Analiza efektywności klinicznej epinefryny w leczeniu epizodów anafilaksji na podstawie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej

8.3.1 Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania obserwacyjne o charakterze epidemiologicznym analizujące zgony z powodu anafilaksji spowodowane zbyt późnym podaniem adrenaliny lub brakiem podania adrenaliny.

8.3.1.1 Metodyka

Tabela 21 Charakterystyka badań włączonych do analizy (Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000)

Metodyka	Opis
Bock 2001	
Publikacje	Bock 2001 [3]
Sponsor	Brak danych
Stan upublicznienia	<i>J Allergy Clin Immunol</i> 2001; 107:191-3.
Miejsce badania	Stany Zjednoczone
Rodzaj i typ badania	Seria przypadków, typ badania IVC
Okres zbierania danych	Dane o zgonach z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem za lata 1994-1999 (5 lat) zaczerpnięto z narodowego rejestru zgonów
Populacja	Pacjenci z anafilaksją wywołaną pokarmem
Interwencja	Zbyt późne podanie adrenaliny oraz brak podania adrenaliny (adrenalina podawana domięśniowo)
Sampson 1992	
Publikacje	Sampson 1992 [29]
Sponsor	Grant (AI24439) z <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i> oraz grant (RR00052) z <i>General Clinical Research Centers Program</i>
Stan upublicznienia	<i>N Engl J Med.</i> 1992 Aug 6;327 (6):380-4.
Miejsce badania	Stany Zjednoczone (3 aglomeracje)
Rodzaj i typ badania	Seria przypadków, typ badania IV C
Okres zbierania danych	14 miesięcy

Metodyka	Opis
Populacja	Dzieci i młodzież z anafilaksją wywołaną pokarmem
Interwencja	Zbyt późne podanie adrenaliny
<i>Pumphrey 2000</i>	
Publikacje	<i>Pumphrey 2000 [24]</i>
Sponsor	Brak informacji
Stan upublicznienia	<i>Clin Exp Allergy. 2000 Aug;30(8):1144-50.</i>
Miejsce badania	Wielka Brytania
Rodzaj i typ badania	Rejestr pacjentów, typ badania IVC
Okres zbierania danych	1992-1998 r (7 lat)
Populacja	Pacjenci z anafilaksją
Interwencja	Zbyt późne podanie adrenaliny

8.3.1.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badań *Bock 2001*, *Sampson 1992* oraz *Pumphrey 2000* została oceniona przy użyciu skali opracowanej przez *Institute of Health Economics* szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.3.1.3 Populacja

W badaniu *Bock 2001* analizie poddano 32 przypadki zgonów zgłoszone do rejestru krajowego. Za pomocą kwestionariusza próbowano ustalić przyczynę zgonów. Zidentyfikowane zgony podzielono na 2 grupy. Pierwsza grupa: zidentyfikowane przyczyny zgonów (n=21); druga grupa: prawdopodobne przyczyny zgonów (n=11).

Zakres wieku w obu analizowanych grupach wynosił od 2 do 33 lat. Orzeszki ziemne były główną przyczyną reakcji anafilaktycznej (63%). U 2 dzieci poniżej 2 roku życia przyczyną odnotowanych zgonów było spożycie mleka lub ryby.

W badaniu *Sampson 1992* analizowano zgony z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem. Do analizy włączono 13 dzieci w wieku od 2 do 17 lat. Sześcioro dzieci zmarło, natomiast 7 dzieci przeżyło ciężką reakcję anafilaktyczną. Aż u 12 dzieci zdiagnozowaną astmę. Wszyscy pacjenci wiedzieli o tym, iż mają alergię pokarmową, przy czym nie byli świadomi spożywania pokarmu,

który wywoływał u nich alergię. Główną przyczyną reakcji anafilaktycznej było spożycie orzeszków ziemnych, orzechów, mleka i jajek.

W badaniu *Pumphrey 2000* analizowano łącznie 164 przypadki zgonów spowodowanych anafilaksją, w tym 55 z powodu anafilaksji jatrogennej, 37 z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem, 32 z powodu anafilaksji wywołanej jadem owadów i 1 przypadek zgonu z powodu bąblownicy.

Szczegółowe charakterystyki uczestników z badań zawarto w załączniku [15.4].

8.3.1.4 Interwencja

Jedynie w badaniu *Bock 2001* podano informację, iż pacjentom w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego wstrzyknięto adrenalinę w postaci domięśniowej (4 przypadki). W pozostałych analizowanych badaniach nie podano informacji o sposobie podania adrenaliny.

8.3.1.5 Skuteczność

We wszystkich włączonych badaniach (*Bock 2001*, *Sampson 1992*, *Pumphrey 2000*) analizowano przypadki zgonów z powodu anafilaksji.

Szczegółowe informacje na temat analizowanych punktów końcowych zamieszczono w tabeli poniżej

Tabela 22 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (*Bock 2001*, *Sampson 1992*, *Pumphrey 2000*)

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
<i>Bock 2001</i>	Zgony z powodu anafilaksji spowodowane zbyt późnym lub brakiem podania adrenaliny w momencie reakcji anafilaktycznej.	Opisowo
<i>Sampson 1992</i>	Zgony z powodu anafilaksji spowodowane zbyt późnym lub brakiem podania adrenaliny w momencie reakcji anafilaktycznej.	Opisowo
<i>Pumphrey 2000</i>	Zgony z powodu anafilaksji spowodowane zbyt późnym podaniem adrenaliny w momencie reakcji anafilaktycznej (zatrzymanie akcji serca).	Opisowo

8.3.1.5.1 Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące zgonów z powodu anafilaksji w analizowanych badaniach.

Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej - zgony (Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000)

Badanie	Zgony	GRADE
Bock 2001	Spośród 32 zgonów u 4 osób zastosowano adrenalinę domięśniowo. Dziesięć osób zbyt późno podano adrenalinę natomiast aż 12 osób w ogóle nie otrzymało adrenaliny. U 4 pacjentów nie było wiadomo czy otrzymali adrenalinę. Tylko 3 osoby posiadały przy sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej [3/32, (3%)]. U czwartej osoby, która szybko otrzymała adrenalinę, została ona podana z apteczki ratunkowej, która była dostępna na obozie.	Niska ^{1,3*}
Sampson 1992	Spośród 6 odnotowanych zgonów z powodu anafilaksji spowodowanej pokarmem, u których objawy anafilaktyczne pojawiły się czasie od 3 do 30 minut tylko u 2 osób podano adrenalinę w ciągu pierwszej godziny. Pięć osób, które przeżyły miało pierwsze objawy w ciągu 5 minut od styczności z alergenem i tylko 1 pacjent otrzymał adrenalinę w ciągu 30 minut. Czas od wystąpienia pierwszych objawów anafilaktycznych do podania adrenaliny wynosił od 15 do 130 minut u osób, które przeżyły wstrząs anafilaktyczny. W przypadkach odnotowanych zgonów czas podania adrenaliny od wystąpienia objawów anafilaktycznych wynosił od 15 do 180 minut.	
Pumphrey 2000	Pomiędzy 1992-1998 r. odnotowano 164 przypadki śmiertelne z powodu anafilaksji. Adrenalinę zastosowano w przypadku 62% śmiertelnych przypadków reakcji anafilaktycznej, przy czym tylko u 14% z nich adrenalina (u 9 przypadków z powodu anafilaksji idiopatycznej oraz 8 przypadków anafilaksji wywołanej pokarmem) została podana przed zatrzymaniem oddychania. Autorzy badania podkreślają, iż wczesne podanie adrenaliny jest kluczowe dla skutecznego leczenia reakcji anafilaktycznych.	

¹wyniki przedstawione wyłącznie w sposób opisowy; ²Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ³ Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ⁴ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁵ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁶Niezgodność definicji punktu końcowego

8.3.2 Topal 2013, Gallagher 2011

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne o charakterze epidemiologicznym przedstawiające częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana.

8.3.2.1 Metodyka

Tabela 24 Charakterystyka badań włączonego do analizy (Topal 2013, Gallagher 2011)

Metodyka	Opis
Topal 2013	

Metodyka	Opis
Publikacje	<i>Topal 2013 [38]</i>
Sponsor	Brak informacji
Stan upublicznienia	<i>Pediatric allergy, immunology, and pulmonology Volume 26, Number 2, 2013</i>
Miejsce badania	Ankara, Turcja - dane zebrane z Uniwersyteckiego szpitala pediatrycznego Gazi
Rodzaj i typ badania	Retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej (<i>medical chart review</i>), typ badania IV C
Okres trwania badania	Styczeń 2003 - maj 2012 roku (9 lat)
Populacja	Dzieci ze zdiagnozowaną anafilaksją
Interwencja	Adrenalina w autowstrzykiwaczu
Gallagher 2011	
Publikacje	<i>Gallagher 2011 [12]</i>
Sponsor	Scientist Office of the Scottish Government Health Department
Stan upublicznienia	<i>Clin Exp Allergy. 2011 Jun;41(6):869-77.</i>
Miejsce badania	Szkocja, Wielka Brytania
Rodzaj i typ badania	Badanie jakościowe (<i>qualitative study</i>), seria przypadków, typ badania IV C
Okres trwania badania	Brak danych
Populacja	Młodzież z epizodem anafilaktycznym w historii choroby
Interwencja	Adrenalina w autowstrzykiwaczu

8.3.2.2 Wiarygodność badania

Wiarygodność badań *Gallagher 2011* oraz *Topal 2013* została oceniona przy użyciu skali opracowanej przez *Institute of Health Economics* szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.3].

8.3.2.3 Populacja

W trakcie trwania badania *Topal 2013* u 109 dzieci (66 chłopców i 43 dziewczynek) zdiagnozowano anafilaksję. Mediana wieku wynosiła 72 miesiące. U 14 pacjentów (12,8%) przed zdiagnozowaniem anafilaksji odnotowano więcej niż jeden epizod anafilaktyczny. Ciężką anafilaksję doświadczyło 28 pacjentów (25,7%). Najczęstszymi objawami były objawy

skórne (91,7%). Przyczyny anafilaksji były zależne od grup wiekowych: pokarm u niemowląt (85%), leki u starszych dzieci (43,8%).

Do badania *Gallagher 2011* zakwalifikowano 26 uczestników z czego 54% stanowili mężczyźni. Zakres wiekowy wynosił od 13 do 19 lat. Główną przyczyną anafilaksji był pokarm (w szczególności orzeszki ziemne).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania zamieszczono w załączniku [15.4].

8.3.2.4 Interwencja

We wszystkich analizowanych badaniach interwencję stanowiła adrenalina podawana w autowstrzykiwaczu. W żadnym z badań nie podano informacji na temat zastosowanych dawek leku. W badaniu *Gallagher 2011* większą część uczestników stanowiły osoby od 13 do 19 lat w związku, z czym możemy założyć, iż były to osoby, które posiadały adrenalinę w ampułkostrzykawce w dawce 0,3 ml.

8.3.2.5 Skuteczność

We włączonych badaniach (*Gallagher 2011*, *Topal 2013*) analizowano wskaźnik *compliance* czyli częstość zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej u pacjentów, którym została ona przepisana.

Szczegółowe informacje na temat analizowanego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25 Punkty końcowe z zakresu skuteczności – wskaźnik *compliance* (*Topal 2013*, *Gallagher 2011*)

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
<i>Gallagher 2011</i>	Odsetek pacjentów, którzy wykupili adrenalinę w autowstrzykiwaczu i zastosowali ją w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej.	Opisowo
<i>Topal 2013</i>		Opisowo

8.3.2.5.1 Wskaźnik *compliance*

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźnik *compliance*, czyli zastosowanie przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu i użycie jej w czasie reakcji anafilaktycznej.

Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik *compliance* (Gallagher 2011, Topal 2013)

Badanie	Wskaźnik <i>Compliance</i>	GRADE
Gallagher 2011	<p>Większość osób w trakcie wystąpienia reakcji anafilaktycznej nie użyła adrenaliny w autowstrzykiwaczu. Powodem nie był brak jej dostępności. Osiemnaście osób zgłosiło, iż posiadało w dłoni adrenalinę w autowstrzykiwaczu w trakcie epizodu anafilaksji jednak 11 z nich jej nie użyło.</p> <p>Efektywnie wstrzyknęły sobie adrenalinę 4 osoby. Trzy osoby zgłosiły nieefektywne użycie adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie reakcji anafilaktycznej. Tylko 1 osoba zgłosiła, iż nie posiadała leku przy sobie w czasie wystąpienia epizodu anafilaksji. U kilku osób, które nie posiadały przy sobie adrenaliny, została ona podana przez pracowników pogotowia, pracowników szkoły lub członków rodziny.</p>	Niska ^{1,3^}
Topal 2013	<p>Spośród 109 analizowanych przypadków, 66 osobom przepisano adrenalinę w autowstrzykiwaczu. W okresie obserwacji 10 osób (9,2%) doświadczyło nawracającego epizodu anafilaktycznego. Dziewięć z nich miało przepisaną receptę na adrenalinę, 3 z nich ją nosiło przy sobie, natomiast tylko 1 osoba ją użyła.</p>	Niska ^{1,3^}

[^]wyniki przedstawione wyłącznie w sposób opisowy; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

8.4 Podsumowanie wyników analizy głównej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania retrospektywne z grupą kontrolną. Badanie *Fleming 2015* oceniało wpływ wczesnego lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji, badanie *Simons 2009* skuteczność z zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej oraz opracowanie *Gold 2000* częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*.

W procesie identyfikacji odnaleziono 3 badania epidemiologiczne bez grupy kontrolnej (*Block 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*) opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

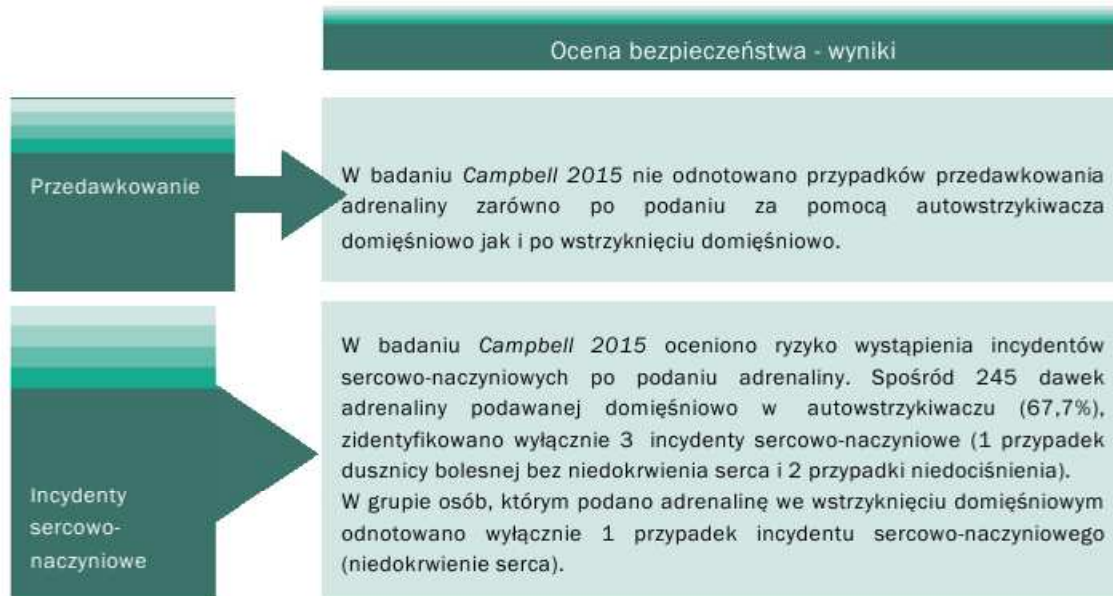
Ponadto, zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej (*Topal 2013, Gallagher 2011*) analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodu anafilaktycznego u pacjentów, którym została ona przepisana.

Z zakresu oceny bezpieczeństwa odnaleziono badanie *Campbell 2015* oceniające występowanie incydentów sercowo-naczyniowych oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania (autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnym, dożylnie, dożylnie - wlew ciągły) u pacjentów z anafilaksją, które włączono do analizy głównej.

Populacje pacjentów w zidentyfikowanych opracowaniach są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym oraz z populacją zawartą we wniosku o refundację.

Skuteczność kliniczna - wyniki

<p>Zgony</p>	<p>W badaniu <i>Sampson 1992</i> wśród analizowanych 6 zgonów z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem, tylko w 2 przypadkach podano adrenalinę w ciągu pierwszej godziny; Z kolei w badaniu <i>Bock 2001</i> spośród 32 zgonów, 4 osoby otrzymały adrenalinę domięśniowo. Dziesięć osób wstrzyknęło sobie adrenalinę zbyt późno, natomiast aż 12 osób, nie otrzymało adrenaliny w ogóle; W badaniu <i>Pumphrey 2000</i> odnotowano łącznie 164 przypadki śmiertelne z powodu anafilaksji, przy czym tylko u 14% z nich adrenalina została podana przed zatrzymaniem oddychania.</p>
<p>Hospitalizacje</p>	<p>W badaniu <i>Fleming 2015</i> odnotowano znacząco mniej hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej pokarmem w grupie pacjentów, którym podano adrenalinę wcześniej niż w grupie, która otrzymała ją później (17% vs. 43%; $p < 0,001$). Obliczone przez autorów badania ilorazy szans niezależnie od uwzględnionych w analizie czynników zakłócających wykazały, iż ryzyko hospitalizacji było znamienne statystycznie mniejsze w grupie, której podano adrenalinę wcześniej w porównaniu do grupy, której podano adrenalinę później. Wynik skorygowany o wiek, płeć i rasę wyniósł: OR=0,25 (95% CI: 0,12; 0,49); W badaniu <i>Gold 2000</i> wykazano podobne wyniki. Dzieci, które wstrzyknęły sobie adrenalinę w autowstrzykiwaczu rzadziej były hospitalizowane (14%) niż dzieci, którym nie podano adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej (47%).</p>
<p>Poprawa pierwszych objawów anafilaktycznych</p>	<p>W badaniu <i>Simons 2009</i> u 40% uczestników ankiety po wstrzyknięciu adrenaliny w trakcie reakcji anafilaktycznej zauważono poprawę oddychania, 18% doświadczyło poprawy objawów ze strony gardła oraz skóry.</p>
<p>Czas od wstrzyknięcia do ustąpienia objawów anafilaktycznych</p>	<p>W badaniu <i>Simons 2009</i> odnotowano, iż u uczestników ankiety objawy anafilaktyczne po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu ustępowały zazwyczaj szybko; U 25% osób raportowano, iż czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych wynosił <5 minut. Ustąpienie objawów od 5-10 minut doświadczyło 23% osób i od 11-30 minut 26% osób.</p>
<p>Wskaźnik compliance</p>	<p>We wszystkich analizowanych badaniach zaobserwowano niski wskaźnik compliance (czyli związek pomiędzy zastosowaniem przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu a użycia jej w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej) [<i>Fleming 2015, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011</i>].</p>



9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] dodatkowa ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona o działania niepożądane ujawniające się w długim okresie obserwacji oraz takie, które generują wysokie koszty.

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa adrenaliny w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, przypadków ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji).

W celu uzupełnienia bezpieczeństwa przeszukano strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak:

- EMA - *European Medicines Agency* [9];
- URPL - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* [39];
- FDA - *Food and Drug Administration* [11];
- Rxlist (*The internet drug index*) [27].

Wszystkie zarejestrowane działania niepożądane w badaniach klinicznych zostały zweryfikowane z profilem bezpieczeństwa zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [7].

Do analizy głównej włączono wyłącznie 1 badanie *Campbell 2015* oceniające incydenty sercowo-naczyniowe u pacjentów z anafilaksją.

W związku z powyższym profil bezpieczeństwa adrenaliny został oparty o badania na populacji osób z ryzykiem anafilaksji. Ponadto, zostaną włączone opisy przypadków, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu adrenaliny w ampułkostrzykawce lub w autowstrzykiwaczu.

9.1 Dane na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego (ChPL)

W tabeli poniżej zaprezentowano działania niepożądane, które zostały zaraportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego - Adrenalina WZF® 0,3 ml.

Tabela 27 Działania niepożądane zgodne z CHPL

Częstość występowania	Działania niepożądane
Często*	<ul style="list-style-type: none"> • kołatanie serca, • tachykardia, • nadmierna potliwość, • nudności,

Częstość występowania	Działania niepożądane
	<ul style="list-style-type: none"> wymioty, trudności w oddychaniu, bladość, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny.
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> omamy, omdlenia, hiperglikemia, hipokaliemia, kwasica metaboliczna, rozszerzenie źrenic, trudności w oddawaniu moczu z zatrzymaniem moczu włącznie, drżenie mięśni

*Działania niepożądane występujące często, nawet po podaniu małych dawek adrenaliny

Wystąpienie działań niepożądanych po zastosowaniu adrenaliny zależy od wrażliwości pacjenta na adrenalinę oraz od podanej dawki.

Do działań niepożądanych zarejestrowanych po zastosowaniu większych dawek adrenaliny lub u osób wrażliwych zaliczono:

- zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków lub zatrzymanie czynności serca);
- nagły wzrost ciśnienia tętniczego (czasami prowadzący do krwotoku mózgowego);
- skurcz naczyń (np. skóry, błon śluzowych, nerek).

Należy zwrócić uwagę, iż preparat zawiera pirosiarczyn sodu, który może powodować reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne lub reakcje zagrażające życiu lub mniej ciężkie napady astmy u osób wrażliwych.

Przedawkowanie lub przypadkowe podanie donaczyniowe adrenaliny, na skutek nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego, może wywołać krwotok mózgowy. Zwężenie naczyń obwodowych i pobudzenie serca może prowadzić do ostrego obrzęku płuc i w konsekwencji do zgonu.

Działaniu hipertensyjnemu można przeciwdziałać przez podanie szybko działających leków rozszerzających naczynia krwionośne lub blokujących receptory α -adrenergiczne. Jeżeli w wyniku tego nastąpi długotrwałe niedociśnienie tętnicze, konieczne może być podanie innego preparatu zwiększającego ciśnienie tętnicze, np. noradrenaliny.

W przypadku ostrego obrzęku płucnego z zaburzeniami oddechowymi, który występuje po przedawkowaniu adrenaliny, należy podać szybko działający lek blokujący receptory α -adrenergiczne, np. fentolaminę i (lub) zastosować wentylację przerywanym ciśnieniem dodatnim.

Ponadto, po przedawkowaniu adrenaliny może wystąpić przemijająca bradykardia, a następnie tachykardia. Po nich mogą wystąpić potencjalnie zagrażające życiu ciężkie zaburzenia rytmu serca, które można leczyć preparatami blokującymi receptory β -adrenergiczne. Przed ich podaniem lub jednocześnie z nimi należy podawać lek blokujący receptory α -adrenergiczne w celu utrzymania pod kontrolą działań na krążenie obwodowe zachodzących za pośrednictwem receptorów alfa.

9.2 Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPL, Rxlist

9.2.1 FDA

Na stronie *Food and Drug of Administration* (FDA) nie odnaleziono informacji/komunikatów na temat bezpieczeństwa adrenaliny.

9.2.2 EMA

Na stronie *European Medicines Agency* (EMA) nie odnaleziono informacji/komunikatów na temat bezpieczeństwa adrenaliny.

9.2.3 URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono informacji/komunikatów na temat bezpieczeństwa adrenaliny.

9.2.4 Rxlist

Na stronie *Rxlist* zidentyfikowano następujące działania niepożądane występujące po zastosowaniu adrenaliny domięśniowo lub podskórnio u pacjentów z reakcją anafilaktyczną.

Częste działania niepożądane, po podaniu epinefryny to:

- niepokój;
- drżenie;
- osłabienie;

- zawroty głowy;
- pocenie się;
- kołatanie serca;
- bladość;
- nudności;
- wymioty;
- bóle głowy;
- trudności z oddychaniem.

Objawy te występują u niektórych osób otrzymujących dawki terapeutyczne adrenaliny, ale jest bardziej prawdopodobne, że są to pacjenci z chorobami serca, nadciśnieniem lub nadczynnością tarczycy.

Na stronie *Rxlist* podkreślono, iż ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dla adrenaliny w leczeniu anafilaksji prawdziwa częstość występowania działań niepożądanych związanych z wykorzystaniem epinefryny jest trudna do określenia. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach obserwacyjnych i opisach przypadków wymieniono poniżej według klasyfikacji układów.

Tabela 28 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów (Rxlist)

Zaburzenia	Działania niepożądane
krążeniowe	<ul style="list-style-type: none"> • dusznica bolesna*, zaburzenia rytmu serca (zaburzenia rytmu serca, w tym śmiertelne przypadki migotania komór wystąpiły zwłaszcza u pacjentów z wadą serca lub u pacjentów otrzymujących leki, które uwrażliwiają serce do arytmii), nadciśnienie, bladość, palpacje, tachykardia, zwężenie naczyń, ekstrasystolia komorowa
oddechowe	<ul style="list-style-type: none"> • trudności w oddychaniu
neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zawroty głowy, dezorientacja, drażliwość, bóle głowy, zaburzenia pamięci, zawroty głowy, nerwowość, panika, pobudzenie psychoruchowe, senność, mrowienie, drżenie i osłabienie.
psychiatryczne	<ul style="list-style-type: none"> • niepokój
pokarmowe	<ul style="list-style-type: none"> • nudności, wymioty
skórne	<ul style="list-style-type: none"> • pocenie się

*U pacjentów z chorobą wieńcową

Gwałtowne wzrosty ciśnienia krwi związane z użyciem adrenaliny przyczyniły się do krwotoku mózgowego, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i z chorobami układu krążenia.

U pacjentów z chorobą Parkinsona po wstrzyknięciu adrenaliny może wystąpić pobudzenie psychoruchowe.

U pacjentów z cukrzycą może wystąpić przemijające zwiększenie stężenia cukru we krwi.

Przypadkowe wstrzyknięcie do palców dłoni i stóp może prowadzić do utraty przepływu krwi do obszaru dotkniętego. Działania niepożądane występujące

w wyniku wstrzyknięcia w tych obszarach to zwiększona częstość akcji serca, bladość miejscowa, niedoczulica. Zranienie w miejscu wstrzyknięcia może powodować siniaki, krwawienie, przebarwienia i rumień.

Przypadkowe wstrzyknięcie adrenaliny w pośladek może spowodować wystąpienie zgorzeli gazowej.

9.2.5 *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań u osób z ryzykiem wystąpienia anafilaksji*

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania (*Simons 1998 [33]*, *Simons 2002 [34]*) analizujące profil bezpieczeństwa adrenaliny w autowstrzykiwaczu u osób z ryzykiem wystąpienia anafilaksji. W badaniu *Simons 2002* porównywano 2 dawki adrenaliny w autowstrzykiwaczu 0,15 ml oraz 0,3 ml. W związku, iż analizowaną interwencją w niniejszym opracowaniu stanowi adrenalina w dawce 0,3 ml w dalszej części uwzględniono wyłącznie działania niepożądane dla tej dawki.

Wiarygodność badań została oceniona za pomocą skali JADAD, szczegółowy opis zamieszczono w załączniku [15.2].

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Simons 1998, Simons 2002)

Badanie	Rodzaj badania	Długość terapii	Populacja	Interwencja	Wyniki
Simons 1998	Prospektywne, randomizowane badanie z grupą kontrolną, pojedynczo zaslepione (II A)	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku od 4 do 12 lat z masą ciała od 15 do 40 kg z ciężką alergią lub anafiliaksją w historii choroby, które miały dostęp do adrenalinowy autowstrzykiwaczu przez cały czas. Do badania włączono 17 dzieci z anafiliaksją z powodu pokarmu, owadów oraz innych substancji. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentów przydzielono do 2 grup: <ul style="list-style-type: none"> Adrenalina domięśniowo podawana w autowstrzykiwaczu w 0,3 ml (n=8); Adrenalina podawana podskórnie w dawce 0,01 ml/kg (n=9) 	<ul style="list-style-type: none"> U dzieci nie odnotowano poważnych działań niepożądanych po wstrzyknięciu adrenaliny domięśniowo w autowstrzykiwaczu; Objawy po podaniu adrenaliny domięśniowo i podskórnie miały charakter przemijający i były to: drżenie (16 z 17 dzieci), błądź (14 z 17), ból głowy (4 z 17), mrowienie kończyn (3 z 17) i nudności (1 z 17).
Simons 2002	Prospektywne, randomizowane badanie z grupą kontrolną, podwójnie zaslepione (II A)	Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci w wieku od 4 do 8 lat z ciężką, ostrą reakcją alergiczną w historii choroby, które nosiły ze sobą adrenaliny autowstrzykiwaczu, zgodnie z zaleceniami lekarza. Włączono 10 chłopców z ryzykiem anafiliaksji. Średnia wieku w grupie EpiPen® 0,3 ml wynosiła 6,6 lat, a średnia masa ciała 25,4 kg. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentów przydzielono do 2 grup: <ul style="list-style-type: none"> Adrenalina podawana domięśniowo w autowstrzykiwaczu (EpiPen®) w 0,3 ml (n=5); Adrenalina podawana domięśniowo w autowstrzykiwaczu (EpiPen Junior®) w 0,15 ml (n=5); 	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie dzieci doświadczyły przynajmniej 1 przemijającego działania niepożądanego. U wszystkich z grupy otrzymującej EpiPen w dawce 0,3 ml wystąpiła błądź, niepokój, drżenie oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (kołatanie serca). Odnotowano po 2 przypadki bólu głowy i nudności; U dziecka o wadze 21,5 kg zauważono głęboką błądź, drżenie, łęk, ból głowy, nudności i w ciągu 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny, wystąpiło u niego znaczne zwężenie naczyń krwionośnych, które trwało 105 minut po wstrzyknięciu adrenaliny. U innego dziecka wazącego 30 kg zaobserwowano błądź, drżenie i niepokój, które wystąpiły w ciągu ostatnich 10 minut po wstrzyknięciu adrenaliny, ponadto obserwowano u niego wydłużenie odstępu QTc trwające 120 minut po iniekcji. W żadnym momencie badania u dziecka nie wystąpiło kołatanie serca, zawroty głowy lub omdlenia. Gdy następnie dziecko zostało przebadane przez kardiologa serce pracowało prawidłowo bez objawów zespołu wydłużonego QT.

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY EPINEFRYNY (ADRENALINY WZF®)

W AMPULKOSTRZYKAWCE W LECZENIU DORAŻNYM, CIĘŻKICH REAKCJI ALERGICZNYCH (ANAFILAKSJI)

9.2.6 *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie odnalezionych opisów przypadku (case reports)*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 publikację *Staff 1993 [28]*, gdzie u 30-letniego pacjenta z anafilaksją idiopatyczną po wstrzyknięciu adrenaliny w autowstrzykiwaczu (Epipen®) wystąpił zawał mięśnia sercowego. Po 7-dniowym pobycie w szpitalu u pacjenta odnotowano całkowite wyzdrowienie. Ponadto zaznaczono, iż pacjent miał liczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej, co najprawdopodobniej było główną przyczyną zawału serca.

10 Wnioski z analizy głównej

Adrenalina w ampułkostrzykawce

EFEKTYWNOŚĆ
KLINICZNA

- ❖ Wyniki oceny efektywności klinicznej wykazały, iż adrenalina w ampułkostrzykawce jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu doraźnym, ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji);
- ❖ Opóźnienie w podaniu adrenaliny istotnie zwiększa ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji;
- ❖ Adrenalina podana w ampułkostrzykawce domięśniowo w momencie reakcji anafilaktycznej niezależnie od czynnika wywołającego (pokarm, owady, leki, nieznane) powodowała ustąpienie objawów anafilaktycznych < 5 minut 25 % osób). Ustąpienie objawów od 5-10 minut doświadczyło 23% osób i od 11-30 minut 26% osób;
- ❖ Podanie adrenaliny domięśniowo w autowstrzykiwaczu wpływa na zmniejszenie hospitalizacji z powodu reakcji anafilaktycznej. Dzieci, którym wstrzyknięto adrenalinę w autowstrzykiwaczu rzadziej były hospitalizowane (14%) niż dzieci, którym nie podano adrenaliny w autowstrzykiwaczu w momencie reakcji anafilaktycznej (47%);
- ❖ Ryzyko hospitalizacji było również znamienne statystycznie mniejsze w grupie, której podano adrenalinę wcześniej w porównaniu do grupy, której podano adrenalinę później;
- ❖ Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu przyczyniało się do poprawy pierwszych objawów anafilaktycznych, w tym u 40% osób po wstrzyknięciu adrenaliny zauważyło poprawę z oddychaniem, 18% doświadczyło poprawy ze strony gardła oraz poprawę problemów skórnych;
- ❖ We wszystkich analizowanych badaniach zaobserwowano niski wskaźnik *compliance* (czyli związek pomiędzy zastosowaniem przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu a użycia jej w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej) (*Fleming 2015, Gold 2000, Topal 2013, Gallagher 2011*);
- ❖ W badaniu *Campbell 2015* nie odnotowano przypadków przedawkowania adrenaliny zarówno po podaniu za pomocą autowstrzykiwacza domięśniowo jak i po wstrzyknięciu domięśniowo.
- ❖ Ponadto, autorzy badania *Campbell 2015* podkreślili, iż adrenalina podawana domięśniowo jest bezpieczna i powinna być stosowana w początkowym etapie leczenia epizodów anafilaksji.

Podanie adrenaliny jako roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej przyczynia się do zmniejszenia liczby osób hospitalizowanych oraz zmniejsza ryzyko zgonu w przebiegu anafilaksji.

11 Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

- ❖ Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi są: kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, błądź, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny.
- ❖ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na badaniach randomizowanych dla populacji dzieci z ryzykiem anafilaksji wykazała podobny profil bezpieczeństwa jak przedstawiony w ChPL.
- ❖ Nie odnaleziono alertów na temat bezpieczeństwa adrenaliny w ampułkostrzykawce na stronach EMA, FDA i URPL.
- ❖ W odnalezionym opisie przypadku *Staff 1993* u pacjenta z anafilaksją idiopatyczną zaobserwowano zawał mięśnia sercowego po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu. Po 7-dniowym pobycie w szpitalu u pacjenta odnotowano całkowite wyzdrowienie.

Profil bezpieczeństwa adrenaliny zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbieżny z przedstawionym w ChPL.

12 Ograniczenia

- ❖ Ograniczeniem niniejszej analizy jest niska liczba oraz wiarygodność dowodów naukowych. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono wyłącznie badania o niskiej jakości metodologicznej, w tym badania obserwacyjne, retrospektywne oraz opisy serii przypadków. Należy podkreślić, iż przeprowadzenie badań klinicznych wśród pacjentów z reakcją alergiczną jest prawie niemożliwe z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia. Szczegółowe informacje odnośnie trudności w przeprowadzaniu badań w anafilaksji zawarto w analizie problemu decyzyjnego [rozdział 9].
- ❖ Z analizy głównej wykluczono publikacje dostępne w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego rodzaju doniesień naukowych.
- ❖ Ocenianą interwencję stanowi adrenalina w ampułkostrzykawce podawana w leczeniu doraźnym w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Większość odnalezionych badań oparta jest na adrenalinie podawanej w autowstrzykiwaczu (takich jak EpiPen®). Zgodnie z opinią eksperta medycznego [redacted] włączenie opracowań analizujących adrenalinę w autowstrzykiwaczu nie wpłynie na wnioskowanie o efektywności klinicznej z punktu widzenia analizowanych punktów końcowych dla adrenaliny w ampułkostrzykawce.
- ❖ W żadnym z analizowanych badań włączonych do analizy głównej nie sprecyzowano, w jakiej dawce podawano adrenalinę pacjentom z reakcją anafilaktyczną. Jednak należy zaznaczyć, iż większość pacjentów była w wieku > 6 r.ż. Zgodnie z obowiązującymi europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi [37, 22] leczenia anafilaksji, od 6 roku życia adrenalina powinna być podawana domięśniowo w dawce 0,3 ml. W związku z czym można przypuszczać, iż ocenianą w badaniach przeprowadzonych w naturalnym środowisku pacjenta interwencją była adrenalina w dawce 0,3 ml, która jest zgodna z wybraną do niniejszej analizy.
- ❖ Żadne z badań włączonych do analizy głównej analizujące skuteczność kliniczną, nie uwzględniało oceny bezpieczeństwa stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu. Odnaleziono wyłącznie 1 badanie *Campbell 2015* oceniające bezpieczeństwo (zaburzenia sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania leku u pacjentów z anafilaksją. Należy podkreślić, iż dowody naukowe o skuteczności i bezpieczeństwie są śladowe (badania na zwierzętach, zdrowych uczestnikach) wynika to z faktu, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego, klinicznego oraz logistycznego punktu widzenia.

- ❖ Innym ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników opisowo, co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej.
- ❖ Wyniki dla punktu końcowego hospitalizacje były przedstawione wyłącznie dla populacji dzieci z anafilaksją.
- ❖ Ze względu, iż zgony stanowią najważniejszy punkt końcowy w leczeniu anafilaksji, a występują zazwyczaj w przypadku braku podania lub za późnego podania adrenaliny w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej, autorzy niniejszej analizy postanowili przedstawić wyniki dla samej interwencji alternatywnej, w oparciu o rejestry zgonów. Niestety takie podejście w sposób ograniczony odwzorowuje potencjalne korzyści z zastosowania adrenaliny w krótkim czasie od wystąpienia objawów anafilaksji.
- ❖ Należy, nadmienić, iż zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ i wytycznymi AOTM w przypadku włączenia do analizy badań eksperymentalnych celem analizy klinicznej powinno być przedstawienie hipotezy badawczej (czyli wykazanie „wyższości” lub „mniejszej skuteczności” lub „równoważności” wnioskowanej technologii względem interwencji alternatywnej). W świetle dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe sformułowanie hipotezy badawczej w oparciu o RCT, których przeprowadzenie w anafilaksji jest mało prawdopodobne ze względów, etycznych, logistycznych i klinicznych. Założeniem niniejszej analizy jest wykazanie korzyści, z wczesnego samodzielnego zastosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce w postaci domięśniowej w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

13 Dyskusja

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej zastosowania epinefryny (*Adrenalina WZF®*) w leczeniu doraźnym, ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji).

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [15], wytycznych AOTM [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ 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 [25].

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 3 badania retrospektywne z grupą kontrolną (*Fleming 2015*) oceniające wpływ wczesnego lub zbyt późnego podania adrenaliny na długość hospitalizacji, badanie (*Simons 2009*) analizujące skuteczność z zastosowania adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie epizodu reakcji anafilaktycznej oraz *Gold 2000* w którym opisano częstość hospitalizacji po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu oraz wskaźnik *compliance*.

Zidentyfikowano 3 badania epidemiologiczne bez grup kontrolnych (*Block 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000*) opisujące liczbę zgonów z powodu nie podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w momencie wystąpienia epizodu anafilaksji.

Ponadto, zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne (retrospektywne) bez grupy kontrolnej (*Topal 2013, Gallagher 2011*) analizujące częstość stosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce/autowstrzykiwaczu w momencie wystąpienia epizodów anafilaktycznych u pacjentów, którym została ona przepisana.

Odnaleziono wyłącznie 1 badanie *Campbell 2015* oceniające bezpieczeństwo (incydenty sercowo-naczyniowe) oraz ryzyko przedawkowania adrenaliny w zależności od sposobu podania [autowstrzykiwacz domięśniowo, wstrzyknięcie domięśniowe, podskórnym, dożylnie, dożylnie (wlew ciągły)] u pacjentów z anafilaksją, które włączono do analizy głównej.

Biorąc pod uwagę specyfikę zagadnienia analiza główna została oparta na dowodach naukowych z badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono komunikaty bezpieczeństwa ze stron: FDA, EMA oraz URPL, badania na populacji osób z ryzykiem anafilaksji oraz opisy przypadków, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu adrenaliny w ampułkostrzykawce lub w autowstrzykiwaczu.

Do analizy głównej włączono badania o niskiej wiarygodności (retrospektywne np. na podstawie kwestionariusza, dokumentacji medycznej) co jest związane z niemożnością uzyskania wiarygodnych dowodów naukowych w zaburzeniach o zmiennym obrazie klinicznym takich jak anafilaksja. Należy również podkreślić, iż przeprowadzenie badań klinicznych w anafilaksji jest trudne z etycznego oraz logistycznego punktu widzenia.

Populację we włączonych do analizy głównej badaniach stanowią osoby z epizodem anafilaksji w historii choroby, zatem możemy stwierdzić, iż jest ona zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Podejmując decyzję o wyborze postępowania alternatywnego wzięto pod uwagę m.in. zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego: [REDACTED]. Za komparator przyjęto: brak adrenaliny w ampułkostrzykawce w czasie wystąpienia epizodu anafilaktycznego. Adrenalina, może być następnie podana przez personel medyczny (np. w karetce pogotowia ratunkowego lub w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym).

Wybór punktów końcowych został dokonany w oparciu o przegląd systematyczny *Rubin 2014* [26], wytyczne Angielskiej Rady Resuscytacji oraz opinię eksperta medycznego: [REDACTED]. Za istotne w omawianym zagadnieniu uznano: zgony, hospitalizacje, wskaźnik *compliance* oraz działania niepożądane.

Należy nadmienić, iż objawy anafilaksji mogą być łagodne, samoograniczające się, ale mogą też w ciągu kilku minut prowadzić do zgonu. Zgony w leczeniu anafilaksji występują zazwyczaj w przypadku braku podania lub zbyt późnego podania adrenaliny w czasie wystąpienia reakcji anafilaktycznej [17].

Celem leczenia anafilaksji jest jak najszybsze podanie adrenaliny w związku z tym ocena okresu obserwacji w przypadku tego zagadnienia jest bezzasadna.

W niniejszym raporcie z przeprowadzonej analizy wynika, iż wskaźnik *compliance* czyli zastosowanie przepisanej przez lekarza adrenaliny w autowstrzykiwaczu w czasie reakcji anafilaktycznej był niski.

W publikacjach *Simons 2010* [35, 36] podano przyczyny braku użycia adrenaliny w ampułkostrzykawce w momencie wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Zaliczono do nich m.in.: stwierdzenie przez pacjenta, iż reakcja była zbyt łagodna, pacjent nie wiedział czy powinien ją użyć, pacjent

miał obawy przed wstrzyknięciem, pacjentowi wydawało się, iż wystąpienie reakcji anafilaktycznej było zbyt szybkie.

Biorąc pod uwagę charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do analizy głównej oraz dawkowanie leku, należy uznać, że uzyskane wyniki mają odniesienie do populacji generalnej.

W opracowaniu *Lisowska 2009 [18]* określono czynniki, które mogą wpłynąć na niepowodzenie w terapii adrenaliną, do której zaliczono między innymi opóźnioną podaż leku, dlatego ważne jest przekonanie pacjenta, zwłaszcza z grupy zwiększonego ryzyka o konieczności zastosowania adrenaliny w pierwszej kolejności (jeszcze przed wezwaniem pomocy).

Adrenalina w ampułkostrzykawce podawana domięśniowo jest zazwyczaj dobrze tolerowana. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi jest kołatanie serca, tachykardia, nadmierna potliwość, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, błądź, zawroty głowy, osłabienie, drżenie, ból głowy, stan lękowy, pobudliwość nerwowa, niepokój, zimne kończyny, przy czym mają one charakter łagodny i przemijający.

Reasumując, pomimo braku dowodów naukowych wysokiej wiarygodności metodologicznej podanie adrenaliny w ampułkostrzykawce w postaci domięśniowej jest najbardziej optymalną formą leczenia doraźnego epizodów anafilaksji. Adrenalina do samodzielnego podania stanowi podstawowe narzędzie postępowania w rozpoznanej anafilaksji. Europejskie wytyczne zwracają w szczególności uwagę na konieczność prawidłowej edukacji chorego w zakresie użytkowania adrenaliny z ampułkostrzykawki [23].

Mając powyższe na uwadze skuteczność wynikająca z wczesnego zastosowania adrenaliny w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym reakcji anafilaktycznej jest wysoka, pomimo braku badań wysokiej wiarygodności metodologicznej.

14 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanym w tworzenie opracowania

[REDAKTOWANE]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
[REDAKTOWANE]	Strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia (postępowania) w anafilaksji w Polsce

Data zakończenia analizy: styczeń 2015 r.

15 Załączniki

15.1 Strategie wyszukiwania

Strategię wyszukiwania w bazach medycznych skonstruowano za pomocą haseł tematycznych MESH oraz za pomocą odpowiednich synonimów do danej substancji (w tym zidentyfikowane nazwy handlowe). Nie włączano haseł, które w podczas testowej wersji wyszukiwania generowały wartości zerowe.

Tabela 30 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania (02.01.2015))

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
1	"Epinephrine"[Mesh]	112386
2	Epinephrine	112686
3	4-(1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl)-1,2-benzenediol	1
4	epinephrine acetate	112686
5	epitrate	112686
6	epifrin	112686
7	adrenaline bitartrate	125690
8	Allergan Brand of Adrenaline Hydrochloride	112686
9	Adrenaline Acid Tartrate	112387
10	adnephryn	4
11	adrenal hydrochloride	1242
12	adrenalin chloride	4135
13	adrenalin hydrochloride	1038
14	adrenalina	9
15	adrenaline chloride	4250
16	adrenaline hydrochloride	125760
17	adrenaline injection	14324
18	adrenaline tartrate	213

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
19	adrenaline	131785
20	anapen	10
21	epinefrina	1
22	epinephrin	66
23	epinephrine chloride	4105
24	epinephrine hydrochloride	112686
25	epipen	98
26	epipen auto injector	10
27	epipen jr auto injector	1
28	epipen jr	7
29	epipen junior	2
30	twinject	4
31	adrenaline wzf	1
32	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	131891
33	"Anaphylaxis"[Mesh]	16759
34	Anaphylactic	9213
34	Shock, Anaphylactic	25669
35	Anaphylactic Shock	25669
36	Anaphylactic Reaction	25497
37	Anaphylactic Reactions	25869
38	Reaction, Anaphylactic	25497
39	Reactions, Anaphylactic	25869
40	anaphylactic hypersensitivity	6753
41	anaphylactic mediation	13
42	anaphylactic response	1351

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
43	anaphylactoid reaction	1058
44	anaphylactoid response	263
45	anaphylaxia	23
46	anaphylaxis inhibition	1357
47	anaphylaxy	9
48	hypersensitization	193
49	reverse passive cutaneous anaphylaxis	59
50	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	28377
51	#32 AND #50	2013

Tabela 31 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 02.01.2015)

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
1	'adrenalin'/exp	97830
2	adrenaline	19852
3	epinephrine AND acetate	406
4	epitrate	11
5	epifrin	71
6	adrenaline AND bitartrate	28
7	adrenaline AND acid AND tartrate	18
8	epinephrine AND hydrogen AND tartrate	66
9	1 AND 3, AND 4 AND dihydroxyphenyl AND 2 AND methylamino AND ethanol	1
10	adnephrin	11
11	adrenaclick	14
12	adrenal AND hydrochloride	255
13	adrenalin AND chloride	5563
14	adrenalina	802

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
15	adrenaline AND chloride	896
16	adrenaline AND hydrochloride	185
17	adrenaline AND injection	1886
18	adrenaline AND tartrate	97
19	anapen	85
20	epimephrine	2
21	epinefrina	60
22	epinephrin	136
23	epinephrine	37157
24	epinephrine AND hydrochloride	481
25	epipen	571
26	epipen AND 2 AND pak	1
27	pipen AND auto AND injector	60
28	'epipen'/exp OR epipen AND jr AND auto AND injector	9
29	epipen AND jr AND 'auto injector'	8
30	epipen AND jr	55
31	epipen AND junior	11
32	twinject	39
33	twinject AND 0.15	1
34	twinject AND 0.30	3
34	'adrenalina'/exp OR adrenalina AND wzf	2
35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR 34	111162
36	'anaphylaxis'/exp	35743
37	anaphylactic	14356
38	shock, AND anaphylactic	6686

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
39	anaphylactic AND shock	6686
40	anaphylactic AND reaction	9011
41	anaphylactic AND reactions	5963
42	reaction, AND anaphylactic	9011
43	reactions, AND anaphylactic	5963
44	anaphylactic AND hypersensitivity	3806
45	anaphylactic AND mediation	17
46	anaphylactic AND response	2427
47	anaphylactoid AND reaction	2945
48	anaphylactoid AND response	705
49	anaphylaxis	49
50	anaphylaxis AND inhibition	2250
51	Anaphylaxy	19
52	hypersensitization	234
53	reverse AND passive AND cutaneous AND anaphylaxis	50
54	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	44013
55	#35 OR #54	5884

Tabela 32 Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
1	Epinephrine*[Mesh]	4216
2	Epinephrine	5004
3	epinephrine acetate	12
4	adrenaline bitartrate	2
5	Adrenaline Acid Tartrate	1
6	Adnephryn	2

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
7	Adrenaclick	1
8	adrenal hydrochloride	22
9	adrenalin chloride	87
10	adrenalin hydrochloride	21
11	Adrenalina	3
12	adrenaline chloride	50
13	adrenaline hydrochloride	23
14	adrenaline injection	384
15	adrenaline tartrate	2
16	Adrenaline	1766
17	Anapen	5
18	epimephrine	1
19	epinephrin	7
20	epinephrine chloride	151
21	epinephrine hydrochloride	124
22	Epipen	20
23	epipen auto injector	5
24	epipen jr auto injector	1
25	epipen jr	2
26	Twinject	2
27	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	242
28	*Anaphylaxis"[Mesh]	161
29	Anaphylactic	60
30	Shock, Anaphylactic	60
31	Anaphylactic Shock	60

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
32	Anaphylactic Reaction	200
33	Anaphylactic Reactions	200
34	Reaction, Anaphylactic	200
34	Reactions, Anaphylactic	200
35	anaphylactic hypersensitivity	67
36	anaphylactic response	58
37	anaphylactoid reaction	110
38	anaphylactoid response	26
39	anaphylaxis	1
40	anaphylaxis inhibition	25
41	hypersensitization	5
42	reverse passive cutaneous anaphylaxis	1
43	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	62
44	#27 AND #43	32

Tabela 33 CRD (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
1	MeSH DESCRIPTOR Anaphylaxis EXPLODE ALL TREES	23
2	Anaphylaxis	82
3	#1 OR #2	82
4	MeSH DESCRIPTOR Epinephrine EXPLODE ALL TREES	54
5	Epinephrine	98
6	#4 OR #5	115
7	#3 AND #6	13

Tabela 34 Clinical trials.gov (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)

LP	HASŁO	LICZBA REKORDÓW
1	Anaphylaxis AND Adrenaline	5
2	Epinephrine AND Adrenaline	5

15.2 Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych została przedstawiona w skali JADAD

Tabela 35 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [16]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma	5

Tabela 36 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (*Simons 1998, Simons 2002*)

Kryteria	<i>Simons 1998</i>	<i>Simons 2002</i>
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
Suma	2	3

15.3 Ocena wiarygodności badań innych niż randomizowane

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części. Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Porównywalność

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)
- b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- c. brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
- b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona

3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej

- a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
- b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- c. brak opisu

4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- a. brak choroby w wywiadzie
- b. brak opisu

Porównywalność

1. Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik)
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników

Wyniki

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy
- c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- e. brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?

- a. tak
- b. nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi?

- c. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach
- d. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- e. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

^ałączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części

Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane

w przypadku pytania w części porównywalność

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji
- b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji
- c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- d. brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji
- b. dobrani w inny sposób
- c. brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)
- b. ustrukturyzowany wywiad
- c. spontaniczne raportowanie
- d. brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak
- b. nie

Porównywalność

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby
- b. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)

- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
d. brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)
b. nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- a. tak
b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania
c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
d. nie podano

Tabela 37 Ocena badania (Fleming 2015, Gold 2000, Simons 2009, Campbell 2015) za pomocą skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych

		Pytanie				
Dobór pacjentów	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?	Fleming 2015	Gold 2000	Simons 2009	Campbell 2015	
	a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)	*	*	*	*	
	b. tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów					
	c. brak opisu					
	Reprezentatywność grupy klinicznej					
	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków					
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona	*	*	*	*	
	Dobór pacjentów do grupy kontrolnej					
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej					
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej	*	*	*	*	
	c. brak opisu					
	Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?					
a. brak choroby w wywiadzie (późniejsze podanie adrenaliny)	*	*	*	**^		
b. brak opisu						
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Podanie adrenaliny				
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)					
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników					
Wyniki	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?					
	a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji)	*				

Pytanie						
	chirurgicznych)					
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy					
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia					
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna		*	*	*	
	e.brak opisu					
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?					
	a. tak					
	b. nie	*	*	*	*	
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi					
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach					
	b. brak opisu	*	*	*	*	
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu					

^sposoby podania adrenaliny (domięśniowo, dożylnie, podskórnie)

Tabela 38 Arkusz oceny wiarygodności badań – opracowanie własne w oparciu o *Institute of Health Economics*

Sekcja	Pytanie	
Populacja	1. Czy populacja włączona do badania była precyzyjnie opisana? (rodzaj choroby)	
	TAK	Jeśli podane zostały dokładne dane opisujące analizowaną populację pacjentów
	NIE	Jeśli brak jakichkolwiek informacji
	NIEJASNE	Jeśli podane zostały tylko wybrane parametry opisujące tę populację badaną
	2. Czy podano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania?	
	TAK	Jeśli podano zarówno kryteria włączenia jak i wykluczenia
	NIEJASNE	Jeśli podano tylko kryteria włączenia lub tylko wykluczenia
Interwencja	3. Czy podano precyzyjnie opis interwencji?	
	TAK	Jeśli podano szczegółowe informacje z uwzględnieniem dawek za 1 kurs oraz skumulowanych, oraz odstępów między kursami
	NIE	Jeśli nie podano szczegółowych informacji
	NIEJASNE	Jeśli podano tylko informacje o pojedynczych dawkach za kurs lub tylko dawki skumulowane
	4. Czy podano opis interwencji dodatkowych?	
	TAK	Jeśli podano szczegółowy opis stosowanych interwencji dodatkowych
	NIEJASNE	Jeśli podano informację, iż zastosowano dodatkowe interwencje bez ich szczegółowego opisu
Follow-up	5. Czy podany został follow up?	
	TAK	Jeśli podano co najmniej średni czas (medianę) obserwacji pacjentów
	NIE	Jeśli brak informacji o okresie obserwacji

Sekcja	Pytanie	
	NIEJASNE	Jeśli podano czas trwania obserwacji tylko dla części pacjentów, lub podano, iż pacjenci byli obserwowani do końca trwania badania
	6. Czy wszyscy pacjenci zostali przeanalizowani na zakończenie follow up?	
	TAK	Jeśli podano informacje o wszystkich pacjentach włączonych do analizy
	NIE	Jeśli nie wszyscy pacjenci zostali włączeni do analizy i nie podano informacji o powodach ich wykluczenia
	NIEJASNE	Jeśli nie wszyscy pacjenci zostali włączeni do analizy, ale podano powody ich wykluczenia
Wyniki	7. Czy przedstawiono wyniki w sposób umożliwiający wnioskowanie/analizę?	
	TAK	Jeśli podano wszystkie potrzebne dane
	NIE	Jeśli nie podano wszystkich danych
	NIEJASNE	Jeśli podano wszystkie informacje, ale sposób ich prezentacji utrudniał wnioskowanie np. brak wyników skumulowanych
	8. Czy podano definicje punktów końcowych?	
	TAK	Jeśli podano definicje analizowanych punktów końcowych np opis użytych klasyfikacji, skal
	NIE	Jeśli nie podano opisów punktów końcowych
	NIEJASNE	Jeśli podano definicje nie dla wszystkich punktów końcowych
	9. Czy przedstawiono wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które deklarowano w protokole?	
	TAK	Jeśli wyniki podano dla wszystkich punktów końcowych
	NIE	Jeśli nie podano wyników dla wszystkich punktów końcowych
	NIEJASNE	Jeśli podano wyniki dla głównych punktów końcowych
	10. Czy jeśli populacje włączone do badania była szersze niż kryteria włączenia do przeglądu to czy przedstawiono odrębne wyniki dla subpopulacji?	
	TAK	Jeśli pacjenci włączeni do badania byli zgodni z kryteriami włączenia do przeglądu lub sposób prezentacji wyników w publikacji umożliwiał analizę dla wybranej subpopulacji, dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych
	NIE	Jeśli sposób prezentacji wyników uniemożliwiał analizę dla wybranej populacji pacjentów
	NIEJASNE	Jeśli sposób prezentacji wyników w publikacji umożliwiał analizę dla wybranej subpopulacji, ale nie dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych
	11. Czy uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe (np odpowiedź na leczenie, zgon)?	
	TAK	Jeśli uwzględniono większość lub wszystkie
	NIE	Jeśli nie uwzględniono żadnego
	NIEJASNE	Jeśli uwzględniono tylko część
12. Czy przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa?		
TAK	Jeśli podano wartości liczbowe: liczba pacjentów (%) lub zdarzeń	
NIE	Jeśli nie podano	
NIEJASNE	Jeśli podano informacje opisowe, bez wartości liczbowych	
Podsumowanie	13. Czy badanie posiada wystarczającą wiarygodność wewnętrzną umożliwiającą wnioskowanie?	
	TAK	
	NIE	
	NIEJASNE	
	14. Czy istnieje możliwość odniesienia wyników na populację polską? (wiarygodność	

Sekcja	Pytanie
	zewnątrzna)
	TAK
	NIE
	NIEJASNE

++ oznacza tak; + oznacza nie; - oznacza niejasne

Tabela 39 Ocena wiarygodności badań – wyniki zbiorcze

Badanie	Populacja		Interwencja		Follow-up		Wyniki						Podsumowanie	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>Sampson 1993</i>	++	-	+	++	++	+	++	++	+	-	-	+	NIEJASNE	NIEJASNE
<i>Block 2001</i>	++	+	+	++	++	+	-	++	-	-	++	+	NIEJASNE	NIEJASNE
<i>Pumphrey 2000</i>	++	-	+	++	++	+	++	++	-	-	++	+	NIEJASNE	NIEJASNE
<i>Gallagher 2011</i>	++	-	-	-	++	+	++	-	-	-	-	+	NIEJASNE	NIEJASNE
<i>Topal 2013</i>	++	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-	+	NIEJASNE	NIEJASNE

15.4 Charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizowanych badań

Tabela 40 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Fleming 2015)

Parametr	Fleming 2015		
	Wczesne podanie adrenaliny	Późne podanie adrenaliny	Wartość statystyczna, p
N	164	70	-
Dziewczynki; %	58	53	0.47
Rasa biała; %	80	65	0.01
Mediana wieku (IQR)*	7,4 (2,8- 14,0)	4,3 (2,0- 9,4)	0.007
Historia choroby; %			
Wiedza o czynniku wyzwalającym (alergen)	66	33	<0,001
Wiedza o problemach alergicznych	82	69	0.02
Astma	62	44	0.03
Pacjent posiadający adrenalinę w autowstrzykiwaczu	80	23	<0,001
Obecna reakcja alergiczna; %			
Orzeszki ziemne	40	33	0.33
Drzewa orzechowe	21	29	0.19
Nasiona	1	0	0.51
Owoce i warzywa	2	4	0.45
Skorupiaki	4	10	0.052
Ryby	1	4	0.047
Produkty mleczne	15	4	0.02
Jajka	6	7	0.77
Pszenica	1	0	0.51
Miejsce wystąpienia reakcji anafilaktycznej; %			
Dom	51	65	0.04
Szkoła	25	6	

Parametr	Fleming 2015		
Restauracja	8	8	
Inne	17	22	
Czas od wystąpienia reakcji anafilaktycznej do selekcji pacjentów na szpitalnym oddziale ratunkowym (triage)			
<1 h	37	47	0.06
1-3 h	54	43	
4-6 h	6	8	
7 h	4	2	
Odsetek pacjentów, do których przyjechał ambulans; %	75	32	<0,001
Oznaki i objawy; %			
Wysypka i/lub pokrzywka	65	81	0.01
Świąd	31	41	0.13
Swędzenie	54	63	0.19
Trudności w połykaniu	29	17	0.052
Skrócony oddech	54	4	0.13
Świszczący oddech	26	50	<0,001
Ochrypli głos	5	19	0.002
Stidor	3	19	<0,001
Nudności i/lub wymioty	16	31	0.01
Ból brzucha	4	4	0.99
Zawroty głowy i/lub omdlenia	5	0	0.046
Zmiany w stanie psychicznym	1	1	0.90
Anafilaksja wg wytycznych NIAID-FAAN; % [^]	77	76	0.85
Zastosowane leczenie przed przyjazdem na szpitalny oddział ratunkowy; %			
Difenhydramina	68	88	0.01

Parametr	Fleming 2015		
Inne leki antyhistaminowe	4	5	0.74
Kortykosteroidy	15	2	0.03
β-agoniści (wziewne)	11	10	0.079
Tlen	4	7	0.44
Płyny dożylnie	2	2	0.98
Liczba dawek adrenaliny przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy; %			
0	0	70	-
1	95	0	
2+	5	0	
Źródło skąd pacjenci posiadali adrenalinę przed przybyciem na szpitalny oddział ratunkowy; %			
Własna adrenalina w autowstrzykiwaczu	59	-	-
Ambulans	25	-	
Przed przybyciem do szpitala	8	-	
W gabinecie lekarskim lub w klinice	14	-	
Liczba dawek adrenaliny otrzymanej na szpitalnym oddziale ratunkowym; %			
0	93	0	0.40
1	5	89	
2+	2	11	
Zastosowane leczenie przed i po przyjeździe na szpitalny oddział ratunkowy; %			
Leki antyhistaminowe	60	89	<0,001
Kortykosteroidy	75	100	<0,001
β-agoniści (wziewne)	11	39	<0,001
Leki antycholinergiczne (wziewne)	3	16	<0,001
Adrenalina racemiczna	2	6	0.021
Mediana długości pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym w godzinach, (IQR)	3 (3-4)	4 (3-5)	0.003
Udzielenie pomocy przez szpitalny oddział ratunkowy; %			

Parametr	Fleming 2015		
Ogółem	17	42	<0,001
Po opuszczeniu domu	83	57	<0,001
Przyjęty na obserwację	10	23	-
Przyjęty na teren placówki (przed przyjęciem na oddział)	6	17	-
Przyjęty na oddział intensywnej terapii	1	1	-
Przepisanie recepty na adrenalinę w autowstrzykiwaczu po opuszczeniu szpitalnego oddziału ratunkowego;%	66	78	0.18
Odsetek pacjentów, u których w wypisie ze szpitala wpisano anafilaksję	25	44	0.02

* IQR-ang Interquartile range, rozstęp kwartalny; ^anafilaksja zdefiniowana wg kryteriów z 2 sympozjum of the National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network

Tabela 41 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Simons 2009)

Parametr	Simons 2009		
	Zastosowanie adrenaliny	Brak zastosowania adrenaliny	Wartość statystyczna p
N	500	1385	-
W którym roku wystąpiła reakcja anafilaktyczna: <1 wcześniej; %	35	20	<0.01
Wiek pacjentów z anafilaksją; %			
<2 r.ż.	7	18	-
3-18 r.ż.	28	29	-
19-65 r.ż.	62	5	0.02
>65 r.ż.	3	3	<0.01
Objawy; %			
Ogółem	73	79	0.02
Problemy oddechowe (kaszel, problemy z oddechem, charczenie)	70	53	<0.001
Problemy z gardłem (swędzenie, chrypka)	59	49	<0.001
Problemy z nosem (swędzenie, kichanie, przekrwienie)	17	22	0.03
Wstrząs (zawroty głowy, omdlenia, trudności z oddawaniem moczu)	25	20	.04
Czynniki wyzwalające epizod anafilaktyczny; %			
Orzeszki ziemne	13	19	.001

Parametr	Simons 2009		
Ryby	0,4	2	.01
Ukąszenie owadów	24	17	<0.01
Wezwanie karetki; %			
Tak	28	15	<0.01
Zastosowanie leków astmatycznych			
Mediana liczby zastosowanych leków astmatycznych (IQR)*	1 (1-0)	0 (0-0)	<0.01
Kortykosteroidy wziewnie	12	6	<0.01
Szkolenie z użycia adrenaliny w autowstrzykiwaczu; %			
Nigdy nieszkoleni	10	15	-
Samoszkolenie	38	26	-
Szkolenie przez lekarza	26	32	-
Szkolenie przez pielęgniarkę, farmaceutę	23	22	-
Inne	4	4	-
Szkolenie przez profesjonalnego specjalistę; %			
Tak	24	20	0.06
Plan awaryjnego postępowania w wypadku wystąpienia epizodu anafilaksji; %			
Tak, napisany samodzielnie	17	15	-
Tak, napisany przez lekarza	21	21	-
Brak planu	62	64	-

*Wielokrotnego wyboru, pytania o leki astmatyczne dotyczyły pacjentów, którzy mają astmę (214 uczestników stosujących adrenalinę i 560 uczestników niestosujących astmę)

Tabela 42 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Gold 2000)

Parametr	Gold 2000			
	Czynnik wyzwalający anafilaksję			
	Owady	Pokarm	Idiopatyczna	Ogółem
N	42	24	2	4 (0,1-15)
Mediana wieku, w którym wystąpiła reakcja w latach (zakres)	5 (1,0-1,5)	1,5 (0,1-15,0)	7,0 (3,0-12,5)	8 (1,5-19)
Mediana wieku w czasie trwania badania w latach	9 (3,5-19)	5 (1,5-18)	10 (6-14)	8 (1,5-19)

Parametr	Gold 2000			
(zakres)				
Czas przepisania Epipenu w msc.	24 (4-72)	18 (6-48)	24 (12-48)	20 (3-72)
Liczba i reakcje anafilaktyczne na pacjenta	12 (0,4)	22 (0,58)	11 (2,75)	45 (0,37)
Miejsce wystąpienia reakcji anafilaktycznej, n/N (%)				
Poza miejscem zamieszkania	16/36 (44)	25/71 (35)	3/14 (21)	44/121 (36)
Poza miejscem zamieszkania i domu	8/36 (22)	10/71 (14)	2/14 (14)	20/121 (17)
W domu	20/36 (56)	46/71 (65)	11/14 (79)	77/212 (64)
Bez obecności rodzica	7/36 (19)	11/71 (15)	2/14 (14)	20/121 (17)
Parametr	Podanie adrenaliny w autowstrzykiwaczu		Brak podania adrenaliny w autowstrzykiwaczu	Ogółem
Liczba epizodów anafilaksji, n (%)	13 (29)		32 (71)	45 (100)
Mediana wieku w latach (zakres)	7 (5-14)		10 (2-18)	8,5 (2-18)
Czynnik wyzwalający anafilaksję, n (%)				
Owady	9		3	12
Pokarm	2		20	22
Idiopatyczny	2		9	11

Tabela 43 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Campbell 2015)

Parametr	Campbell 2015			
	Ogółem	Podanie adrenaliny	Brak podania adrenaliny	Wartość statystyczna, p
N	573	301	272	-
Kobiety; n (%)	341 (60)	172 (57)	169 (62)	0.22
Mediana wieku (zakres) w latach	34,5 (18,6-51,5)	33,4 (18,8-49,0)	35,1 (18,7-54,6)	0.21
Rasa; n (%)				
Afroamerykanie	17 (3)	12 (4)	5 (2)	0.13
Kaukaska	504 (88)	261 (87)	243 (89)	0.33
Azjatycka	12 (2)	8 (3)	4 (1)	0.32
Inna	40 (7)	20 (7)	20 (7)	0.74
Czynnik wyzwalający; n (%)				
Pokarm	206 (36)	116 (40)	90 (33)	0.17
Leki	115 (20)	44 (15)	71 (26)	0.0006

Parametr	Campbell 2015			
Owady	63 (11)	49 (16)	14 (5)	<0.0001
Nieznany	140 (24)	74 (25)	66 (24)	0.93
Inne	49 (9)	18 (6)	31 (11)	0.02
W historii choroby, n (%)				
Astma	163 (28)	87 (30)	76 (28)	0.80

Tabela 44 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Bock 2001)

Nr. pacjenta	Bock 2001							
	Wiek w latach	Pieć	Alergia na pokarm	Astma	Wcześniej z epizod	Czynnik wywołujący reakcję anafilaktyczną	Lokalizacja	Adrenalina
	Grupa I							
Pacjent 1	2	M	Orzechy brazylijskie	Nie	Nie	Mix orzechów	W domu	Nie
Pacjent 2	15	K	Orzech ziemne	Tak	Tak	Ciasto	W domu przyjaciela	Nie
Pacjent 3	19	M	Orzechy pekan	Tak	Tak	Dip (Sos)	W klubie	Niewiadomo
Pacjent 4	14	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Egg roll	W restauracji	Nie
Pacjent 5	18	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Cukierki	W szkole	Nie
Pacjent 6	13	K	Orzechy włoski	Tak	Tak	Cukierki	W szkole	Za późno
Pacjent 7	29	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Jedzenie meksykańskie	W restauracji	Za późno
Pacjent 8	16	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Cukierki	W domu	Za późno
Pacjent 9	17	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Przekąski	Wypożyczalni kaset video	Nie
Pacjent 10	12	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Ciasteczka	W domu	Nie
Pacjent 11	20	M	Orzechy włoskie	Tak	Tak	Burger wegański	W domu przyjaciela	Za późno
Pacjent 12	14	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Sos z orzechów ziemnych	W domu	Nie
Pacjent 13	14	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Masło z orzechów ziemnych	Na wycieczce	Nie
Pacjent 14	18	K	Orzech	Tak	Tak	Deser	W kawiarni	Za późno
Pacjent 15	19	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Ciasteczka	Na uczelni	Nie
Pacjent 16	21	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Ciasto	Na bankiecie	Za późno
Pacjent 17	20	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Jedzenie chińskie	Na uczelni	Za późno

Nr. pacjenta	Bock 2001							
	Wiek w latach	Płeć	Alergia na pokarm	Astma	Wcześniej syz epizod	Czynnik wywołający reakcję anafilaktyczną	Lokalizacja	Adrenalina
Pacjent 18	28	K	Orzechy brazylijskie	Tak	Tak	Lody	W restauracji	Tak
Pacjent 19	18	M	Pistacje	Tak	Nie	Orzechy	Na kempingu	Tak
Pacjent 20	33	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Sos z orzechów ziemnych	W restauracji	Za późno
Pacjent 21	20	K	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Orzechy ziemne	Na kempingu	Nie
Grupa II								
Pacjent 22	6	M	Ryba	Tak	Tak	Lunch	Szkoła	Niewiadomo
Pacjent 23	3	K	Mleko	Nie wiadomo	Tak	Mleko	W domu opieki	Nie wiadomo
Pacjent 24	18	K	Orzechy pekan	Nie wiadomo	Tak	Obiad	Na uczelni	Za późno
Pacjent 25	13	K	Orzechy włoskie	Nie wiadomo	Nie wiadomo	Ciasteczka	W szkole tańca	Nie wiadomo
Pacjent 26	20	K	Orzechy ziemne	Nie wiadomo	Tak	Ciasteczka	W apartamencie na uczelni	Tak
Pacjent 27	28	M	Orzechy	Nie wiadomo	Tak	Orzechy	W barze hotelowym	Nie wiadomo
Pacjent 28	27	M	Orzechy ziemne	Nie wiadomo	Tak	Sos z orzechów ziemnych	U przyjaciela w domu	Nie
Pacjent 29	26	M	Orzechy ziemne	Nie wiadomo	Tak	Niewiadomo	W restauracji	Tak
Pacjent 30	19	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Egg roll	Na uczelni	Nie
Pacjent 31	32	M	Orzechy ziemne	Tak	Tak	Jedzenie chińskie	W domu	Nie wiadomo
Pacjent 32	17	M	Orzechy ziemne	Tak	Nie wiadomo	Buritto	W restauracji	Za późno

Tabela 45 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Pumphrey 2000)

Rodzaj anafilaksji	Pumphrey 2000					
	N	Mediana czasu do wystąpienia zatrzymania oddychania (zakres)	Adrenalina			Lokalizacja epizodu anafilaksji
			Brak	Przed	Po	
Jatrogenne	55	5 (1-80)	6	9	40	Teatr, dom, restauracja/bar, branie na wynos jedzenia, jedzenie na imprezie, szkoła, dom, inne, kantyna
Pokarm	37	30 (6-360)	13	8	16	Dom, ogród, bezpośrednio zebrane owoce, w miejscu pracy pszczelarza

Rodzaj anafilaksji	Pumphrey 2000					Lokalizacja epizodu anafilaksji
	N	Mediana czasu do wystąpienia zatrzymania oddychania (zakres)	Adrenalina			
			Brak	Przed	Po	
Owady	32	15 (4-120)	29	0	4	Dom

Tabela 46 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Sampson 1992)

Nr. pacjenta	Sampson 1992				
	Wiek w latach	Płeć	Czynnik wyzwalający anafilaksję	Wcześniejsze reakcje anafilaktyczne	Wiek diagnozy
	Grupa I (zgon)				
Pacjent 1	8	M	Orzechy ziemne	Tak/5 lat wcześniej	18 msc
Pacjent 2	14	K	Orzechy ziemne	Tak/wiele lat wcześniej	8 msc
Pacjent 3	15	K	Orzechy ziemne	Tak/2 tyg. wcześniej	18 msc
Pacjent 4	2	K	Jajka ,mleko	Tak/1 rok wcześniej	10 msc
Pacjent 5	14	K	Nerkowce, orzechy ziemne, orzechy pekan	Tak/5 msc wcześniej	5 lat
Pacjent 6	16	K	Orzechy ziemne	Tak/wiele lat wcześniej	18 msc
Grupa II (osoby, które przeżyły ciężką anafilaksję)					
Pacjent 7	15	K	Orzechy pekan, orzechy włoskie, orzechy nerkowca	Tak/w wieku 4 i 5 lat	4 lata orzechy pekan, 5 lat orzechy włoskie
Pacjent 8	17	K	Orzechy ziemne, orzechy włoskie	Tak/w wieku 2 lat na orzechy włoskie	3 lata
Pacjent 9	9	K	Orzechy zimne, mleko	Tak/w wieku 3 lat na mleko	1 rok
Pacjent 10	9	M	Arbuz, ryba, orzechy laskowe	Tak/>6 reakcji	4 lata
Pacjent 11	12	K	Orzechy brazylijskie, orzechy ziemne	Tak/w wieku 9 lat na orzechy ziemne i 2 tygodnie wcześniej na orzechy brazylijskie	7 lat
Pacjent 12	12	K	Mleko	Tak/4 msc wcześniej	6 msc
Pacjent 13	13	M	Ryba, orzechy ziemne	Tak/3 msc wcześniej	7 lat

Tabela 47 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Topal 2013)

Parametr	Topal 2013	
	n (%)	Mężczyźni, n (%)
Zakres wieku w latach		

Parametr	Total 2013	
≤2	23 (21,1)	17 (73,9)
2-5	25 (22,9)	15 (60)
6-11	35 (32,1)	20 (57,1)
≥12	26 (23,9)	14 (53,8)
Ogółem	109	66 (60,6)
Etiologia		
Pokarm	32 (29,4)	19 (59,4)
Leki	41 (37,6)	23 (56,1)
Owady	25 (22,9)	17 (68)
Inne (idiopatyczna, ćwiczenia fizyczne, lateks)	11 (10,1)	7 (63,6)
Przyczyny anafilaksji		
Przyczyna	Czynniki wywołujące	
Pokarm	Mleko krowie (15), jajko (6), ryba (3), orzech włoski (3), soczewica (2), orzechy ziemne (1), brzoskwinia (1), granat (1)	
Leki	Antybiotyki (18), niesteroidowe leki przeciwzapalne (12), chemioterapia (2), enzymatyczna terapia sybstucyjna (4), sulfataza iduronianu (1), środki znieczulające (4), witamina A (1)	
Owady	Osowate (21), mszyce (4)	
Objawy i symptomy, n (%)		
Skórne	100 (91,7)	
Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	64 (58,7)	
Zaczerwienienie	37 (33,9)	
Swięd	28 (25,7)	
Oddechowe	95 (87,2)	
Stłódr	39 (35,8)	
Duszności	38 (34,9)	
Kaszel	27 (24,8)	
Swiszczący oddech, sinica	15 (13,8)	
Chrypka	12 (11)	
Sercowo-naczyniowe	24 (22)	
Nadciśnienie	20 (18,3)	
Omdlenie	17 (15,6)	
Przewód pokarmowy	14 (12,8)	
Wymioty	13 (11,9)	
Ból brzucha	1 (0,9)	

Tabela 48 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (Gallagher 2011)

Nr. pacjenta	Gallagher 2011				
	Czynnik wywołający	Płeć	Wiek	Wcześniejsze epizody anafilaktyczne	Wcześniejsze doświadczenia z adrenaliną w ampułkostrzykawce
Pacjent 1	Orzeszki ziemne,	M	19	2 razy w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji

Nr. pacjenta	Gallagher 2011				
	Czynnik wyzwalający	Płeć	Wiek	Wcześniejsze epizody anafilaktyczne	Wcześniejsze doświadczenia z adrenaliną w ampulkostrzykawce
	ryba, skorupiaki				anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 2	Orzeszki ziemne, drzewa orzechowe	M	16	2 razy w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 3	Orzeszki ziemne	M	17	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, nie użyto
Pacjent 4	Niezdefiniowany, najprawdopodobniej idiopatyczny	F	13	3 reakcje 2 lata temu	Przepisana, nie użyto
Pacjent 5	Orzeszki ziemne	M	14	Ostatnia reakcja 7 lat temu	Przepisana podczas ostatniej reakcji, nigdy nieużyta
Pacjent 6	Orzeszki ziemne	M	13	Ostatnia reakcja 7 lat temu	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 7	Orzeszki ziemne, drzewa orzechowe, sezam	F	15	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 8	Orzech ziemne, drzewa orzechowe	M	16	Ostatnia reakcja 7 lat temu	Próba wstrzyknięcia podczas ostatniej reakcji przez rodzica
Pacjent 9	Orzechy ziemne, drzewa orzechowe, użądlenie owada	F	19	1 raz w ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 10	Orzechy ziemne	F	13	1 raz w ostatnich 5 lat	Adrenalina wstrzyknięta skutecznie przez pracowników szkoły przy 2 sytuacjach
Pacjent 11	Orzechy ziemne	M	14	Niezdiagnozowana, jako wysokie ryzyko na podstawie testu	Przepisana, nigdy nieużyta
Pacjent 12	Orzechy ziemne, produkty mleczne	M	13	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana podczas ostatniej reakcji, nigdy nieużyta
Pacjent 13	Orzechy ziemne, produkty mleczne	M	13	Niezdiagnozowana, jako wysokie ryzyko przez specjalistę	Przepisana, nigdy nieużyta
Pacjent 14	Orzechy ziemne, drzewa orzechowe	M	19	Ostatnia reakcja 13 lat temu	Przepisana podczas ostatniej reakcji, nigdy nieużyta
Pacjent 15	Soczewica	F	19	3 reakcje w ciągu ostatnich 5 lat	Wstrzyknięta przez matkę przyjaciela, ale nieskutecznie (opóźnione wstrzyknięcie). Nieużyta, ponieważ nie było okazji
Pacjent 16	Orzechy ziemne	F	17	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 17	Orzechy ziemne, drzewa orzechowe	M	16	2 razy w ciągu ostatnich 5 lat	3-krotnie użyta skutecznie przez osobę z reakcją i pielęgniarkę szkolną 1 raz
Pacjent 18	Konie	F	19	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Nieprzepisana
Pacjent 19	Orzechy ziemne, drzewa orzechowe	M	19	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Wstrzyknięta skutecznie przez samą osobę z reakcją
Pacjent 20	Mleko, jajka, orzechy, sezam	K	15	2 razy w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 21	Idiopatyczny	K	16	2 razy w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 22	Pomidory i inne mięsiste owoce	K	16	3 razy w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas reakcji anafilaktycznej, nie użyto
Pacjent 23	Orzechy ziemne	K	14	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana podczas ostatniej reakcji,

Nr. pacjenta	Gallagher 2011				
	Czynnik wyzwalający	Płeć	Wiek	Wcześniejsze epizody anafilaktyczne	Wcześniejsze doświadczenia z adrenaliną w ampulkostrzykawce
					nigdy nieużyta
Pacjent 24	Mleko, orzechy ziemne, jajko	M	13	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Wstrzyknięta skutecznie przez matkę podczas ostatniej reakcji
Pacjent 25	Orzechy ziemne	M	14	Co najmniej 1 w ciągu ostatnich 5 lat	Próba wstrzyknięcia sobie samemu podczas ostatniej reakcji, lecz nieskutecznie z powodu nieprawidłowej techniki wstrzyknięcia
Pacjent 26	Orzechy ziemne, rośliny strączkowe	K	17	1 raz w ciągu ostatnich 5 lat	Przepisana, dostępna podczas ostatniej reakcji, lecz nieużyta. Wstrzyknięta skutecznie przez matkę chorej podczas ostatniej reakcji

15.5 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [25].

Tabela 49 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [25]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej:		
▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5.1.2
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 7
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt. 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział:5.5
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Załącznik 15.4
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 6
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział: 5.1.1 AKL Rozdział 8.2, 12, 13

Parametr		Komentarz
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt. 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5 AKL Rozdział
Przegląd, o którym mowa w pkt. 3, zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 7 AKL Rozdział 8.2
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w pkt. 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 15.1
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.4, 8.1
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 15.4
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy *
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy*
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy *
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2, 15.4
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 15.4
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 8.2
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt. 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział

Parametr	Komentarz
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration).	<input checked="" type="checkbox"/> AKL Rozdział 9
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input checked="" type="checkbox"/> AKL Rozdział 8.1
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.	<input checked="" type="checkbox"/>
Analiza o której mowa musi zawierać:	
➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji	<input checked="" type="checkbox"/> AKL Rozdział
➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	<input checked="" type="checkbox"/> AKL Rozdział 5.2.1,

W świetle dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe sformułowanie hipotezy badawczej w oparciu o RCT, których przeprowadzenie jest mało prawdopodobne ze względów, etycznych, logistycznych i klinicznych.

15.6 Formularz ekstrakcji danych

Tabela 50 Formularz ekstrakcji danych; *Data Collection Form (DCF)*

Metodyka			
Populacja	<u>Kryteria włączenia:</u>		
	<u>Kryteria wykluczenia:</u>		
	Parametr	Interwencja	Komparator
Interwencja			
Komparator			
Punkty końcowe			
Rezygnacje z badania			
Sponsorzy			
Stan upublicznienia			

Tabela 51 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	n	%	N	n	%

Tabela 52 Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Porównanie	Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Kontrola		
				N	średnia	SD	N	średnia	SD

16 Lista badań wykluczonych

Referencje	Powód wykluczenia
1. Arkwright PD, Farragher AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2006; 17: 227-229.	Nieadekwatne punkty końcowe
2. Bock A. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. <i>J allergy clin immunol</i> , April, volume 119, number 4, 2007.	Listy, komentarze
3. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. <i>Emerg Med J</i> . 2004 Mar;21(2):149-54.	Nieadekwatna interwencja
4. Brown J, Tuthill D, Alfaham M, Spear E. A randomized maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2013 Mar;24(2):173-7.	Nieadekwatne punkty końcowe
5. Collins MS, Hunt CH, Hartman RP. Use of IV epinephrine for treatment of patients with contrast reactions: lessons learned from a 5-year experience. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2009 Feb;192(2):455-61.	Nieadekwatna interwencja
6. DeMuth KA, Fitzpatrick AM. Epinephrine autoinjector availability among children with food allergy. <i>Allergy Asthma Proc</i> . 2011 Jul-Aug;32(4):295-300.	Nieadekwatne punkty końcowe
7. Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. <i>Lancet</i> . 2001 Jan 13;357(9250):111-5.	Nieadekwatne punkty końcowe
8. Oude Elberink JN, De Monchy JG, Van Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2002 Jul;110(1):174-82.	Nieadekwatne punkty końcowe
9. Goldberg A, Confino-Cohen R. Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2000 Dec;106(6):1184-9.	Nieadekwatne punkty końcowe
10. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2010 May;125(5):1098-1104.e1	Nieadekwatna interwencja (brak interwencji)
11. Guerlain S, Hugine A, Wang L. A comparison of 4 epinephrine autoinjector delivery systems: usability and patient preference. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2010 Feb;104(2):172-7.	Nieadekwatne punkty końcowe
12. Järvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, Noone S, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2009 Dec;124(6):1267-72.	Nieadekwatne punkty końcowe
13. Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2009 Nov;103(5):395-400.	Nieadekwatne punkty końcowe

Referencje	Powód wykluczenia
14. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children—a questionnaire-based survey in Germany. <i>Allergy</i> . 2005 Nov;60(11):1440-5.	Nieadekwatna interwencja
15. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2003 Aug;33(8):1033-40.	Nieadekwatne punkty końcowe
16. Phillips JF, Lockey RF, Fox RW, Ledford DK, Glaum MC. Allergy Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy and the response to epinephrine. <i>Asthma Proc</i> . 2011 Jul-Aug;32(4):288-94.	Nieadekwatna populacja
17. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2007 Apr;119(4):1018-9. Epub 2007 Mar 8.	Listy, komentarze
18. Sabroe RA, Glendinning AK, Sabroe I, Lawlor F, Kobza Black A. An audit of the use of self-administered adrenaline syringes in patients with angio-oedema. <i>Br J Dermatol</i> . 2002 Apr;146(4):615-20.	Nieadekwatna populacja
19. Salter S M, Delfante B. Pharmacists' response to anaphylaxis in the community (PRAC): a randomised, simulated patient study of pharmacist practice. <i>BMJ Open</i> 2014;4:e005648.	Nieadekwatne punkty końcowe
20. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2009 Feb;123(2):493-8.	Nieadekwatne punkty końcowe
21. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 1998 Jan;101(1 Pt 1):33-7.	Nieadekwatna populacja
22. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2001 Nov;108(5):871-3.	Nieadekwatna populacja
23. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing for the out-of-hospital treatment of anaphylaxis in infants and children: a population-based study. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2001 Jun;86(6):622-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
24. Simons FE, Chan ES, Gu X, Simons KJ. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2001 Dec;108(6):1040-4.	Nieadekwatne punkty końcowe
25. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2002 Oct;110(4):647-51.	Nieadekwatne punkty końcowe
26. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2002 Jan;109(1):171-5.	Nieadekwatna populacja
27. Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2010 Feb;125(2):419-423.e4.	Nieadekwatne punkty końcowe
28. Søreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> . 1988 May;32(4):339-42.	Nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
29. Velissariou I, Cottrell S, Berry K, Wilson B. Management of adrenaline (epinephrine) induced digital ischaemia in children after accidental injection from an EpiPen. <i>Emerg Med J</i> 2004;21:387-388.	Nieadekwatna populacja
30. Wood J P. Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. <i>World J Emerg Med</i> , Vol 4, No 4, 2013.	Przegląd systematyczny
31. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. <i>Acta Paediatr.</i> 2005 Jun;94(6):689-95.	Nieadekwatne punkty końcowe
32. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2008 Jul;122(1):133-8.	Nieadekwatne punkty końcowe
33. Inoue N, Yamamoto A. Clinical evaluation of pediatric anaphylaxis and the necessity for multiple doses of epinephrine. <i>Asia Pac Allergy.</i> 2013 Apr;3(2):106-1.	Nieadekwatne punkty końcowe
34. Decker WW, Bellolio MF. Recurrent Anaphylaxis Events in Patients Presenting to the Emergency Department Over a 10-Year Period. <i>Annals of Emergency Medicine</i> , Volume 51, Nr. 4 : April 2008.	Abstrakt konferencyjny
35. Jones SM. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. <i>Allergy and immunology Supplement</i> 2009.	Listy, komentarze
36. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Muñoz JA, Pérez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2011 Nov;22(7):708-14.	Nieadekwatne punkty końcowe
37. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2004 Jun;113(6):1129-36.	Nieadekwatna interwencja
38. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2001 Nov;108(5):861-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
39. Camargo C. A. Auvi-Q Versus EpiPen: Preferences of Adults, Caregivers, and Children. <i>J Allergy Clin Immunol: In Practice</i> 2013;1:266-72.	Nieadekwatna populacja
40. Capps JA. Prevalence, outcome and pre-hospital management of anaphylaxis by first aiders and paramedical ambulance staff in Manchester, UK. <i>Resuscitation</i> 81 (2010) 653-657.	Nieadekwatne punkty końcowe
41. Chung T. Pre-hospital management of anaphylaxis in one Canadian Urban Centre. <i>Resuscitation</i> 85 (2014) 1077-1082.	Nieadekwatne punkty końcowe
42. Flokstra-de Blok BM, Doriene van Ginkel C, Roerdink EM, Kroeze MA, Stel AA, van der Meulen GN, Dubois AE. Extremely low prevalence of epinephrine autoinjectors in high-risk food-allergic adolescents in Dutch high schools. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2011 Jun;22(4):374-7.	Nieadekwatne punkty końcowe
43. Edwards ES, Gunn R, Simons ER, Carr K, Chinchilli VM, Painter G, Goldwater R. Bioavailability of epinephrine from Auvi-Q compared with EpiPen. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2013 Aug;111(2):132-7	Nieadekwatna populacja

Referencje	Powód wykluczenia
44. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2005 Jun;35(6):751-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
45. Garvey LH, Belhage B, Krøigaard M, Husum B, Malling HJ, Mosbech H. Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark. <i>Anesthesiology</i> . 2011 Jul;115(1):111-6.	Nieadekwatna interwencja
46. Gompels LL, Bethune C, Johnston SL, Gompels MM. Proposed use of adrenaline (epinephrine) in anaphylaxis and related conditions: a study of senior house officers starting accident and emergency posts. <i>Postgrad Med J</i> . 2002 Jul;78(921):416-8.	Nieadekwatne punkty końcowe
47. Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2012 Jan;129(1):162-8.e1-3.	Nieadekwatne punkty końcowe
48. Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH. A retrospective study of epinephrine administration for anaphylaxis: how many doses are needed? <i>Allergy Asthma Proc</i> . 1999 Nov-Dec;20(6):383-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
49. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. <i>Pediatrics</i> . 2000 Oct;106(4):762-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
50. Lindbeck GH, Burns DM, Rockwell DD. Out-of-hospital provider use of epinephrine for allergic reactions: pilot program. <i>Acad Emerg Med</i> . 1995 Jul;2(7):592-6.	Nieadekwatne punkty końcowe
51. Manivannan V, Hess EP, Bellamkonda VR. A multifaceted intervention for patients with anaphylaxis increases epinephrine use in adult emergency department. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2014 May-Jun;2(3):294-9.e1.	Nieadekwatne punkty końcowe
52. Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? <i>Pediatrics</i> . 2009 Jul;124(1):65-70.	Nieadekwatne punkty końcowe
53. Worm M. Triggers and Treatment of Anaphylaxis. An Analysis of 4000 Cases From Germany, Austria and Switzerland. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2014; 111: 367–75.	Nieadekwatna interwencja
54. Amaral L.P. Coimbra A. Placido J.L. Do patients know how to use their Adrenaline auto-injector? <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2014) 69 SUPPL. 99 (288-289).	Abstrakt konferencyjny
55. Ben-Shoshan M., Nguyen Luu Nha. Treatment of allergic reactions to peanut in recent versus initial reaction. <i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i> 2010, 6(Suppl 3):P29.	Abstrakty konferencyjne (poster)
56. Curtis C, Stukus David R. Epinephrine Preparedness in a Food-Allergic Pediatric Patient Population. <i>J allergy clin immunol</i> February 2013. AB36 Abstracts.	Abstrakt konferencyjny
57. Ellis B.C. Brown S.G. Efficacy of intramuscular epinephrine for the treatment of severe anaphylaxis: A comparison of two ambulance services with different protocols. <i>Annals of Emergency Medicine</i> (2013) 62:4 SUPPL. 1 (S146).	Abstrakt konferencyjny
58. Fleming J. Early Treatment of Food-Induced Allergic Reactions with Epinephrine Is Associated with Lower Risk of Hospital Admission. <i>J allergy clin immunol</i>	Abstrakt konferencyjny

Referencje	Powód wykluczenia
february 2013. AB90 Abstracts.	
59. Mukaida Kusunoki K. T. Epinephrine Auto-injector Use In Children At Risk Of Food induced anaphylaxis: Is It Used Appropriately? J allergy clin immunol volume 129, number 2. Abstracts AB171.	Abstrakt konferencyjny
60. Strand V. Gyllfors P. Comparative evaluation of handling characteristics of two adrenaline autoinjectors. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2013) 68 SUPPL. 97 (406).	Abstrakt konferencyjny
61. Xu Ya S, Wasserman S. Anaphylaxis deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2012, 8(Suppl 1):A8.	Abstrakt konferencyjny
62. Chipps B. E. Update in Pediatric Anaphylaxis. A Systematic Review. Clinical Pediatrics 52(5) 451-461.	Opracowanie wtórne
63. Wendy J. Hemme. A review of epinephrine administration in pediatric anaphylaxis. J Emerg Nurs 2012;38:392-7.	Opracowanie wtórne
64. Dennerlein J. T. Anaphylaxis Treatment: Ergonomics of Epinephrine Autoinjector Design. The American Journal of Medicine (2014) 127, S12-S16.	Opracowanie poglądowe
65. Gupta Ruchi S. Anaphylaxis in the Young Adult Population. The American Journal of Medicine (2014) 127, S17-S24.	Opracowanie poglądowe
66. Ruders A. Multicenter Study of Repeat Epinephrine Treatments for Food-Related Anaphylaxis Pediatrics. 2010 April ; 125(4): e711-e718.	Nieadekwatne punkty końcowe
67. McLean-Tooke A. P, Bethune C A. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? BMJ 2003;327:1332-5.	Opracowanie wtórne
68. Sicherer S H. Self-injectable Epinephrine for First-Aid Management of Anaphylaxis. Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-397.	Opracowanie poglądowe
69. Simons F. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. J Allergy Clin Immunol 2004;113:837-44.	Opracowanie poglądowe
70. Simons K. J., Simons F. E. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2010, 10:354-361.	Opracowanie poglądowe
71. Simons F. E. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2010, 10:384-393.	Opracowanie poglądowe
72. Werner-Busse A. The allergic emergency - management of severe allergic reactions. J Dtsch Dermatol Ges. 2014 May;12(5):379-87; quiz 388.	Opracowanie poglądowe

17 Spis tabel

Tabela 1 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	13
Tabela 2 Odnalezione przeglądy systematyczne (<i>Armstrong 2013, Choo 2007, Dhami 2014, Sheikh 2010, Sheikh 2012</i>).....	19
Tabela 3 Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Fleming 2015</i>)	24
Tabela 4 Interwencje (<i>Fleming 2015</i>)	26
Tabela 5 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (<i>Fleming 2015</i>)	27
Tabela 6 Wyniki skuteczności klinicznej – hospitalizacje (<i>Fleming 2015</i>)	27
Tabela 7 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik <i>compliance</i> (<i>Fleming 2015</i>).....	28
Tabela 8 Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Gold 2000</i>)	28
Tabela 9 Interwencje (<i>Gold 2000</i>).....	30
Tabela 10 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (<i>Gold 2000</i>).....	30
Tabela 11 Wyniki dla skuteczności klinicznej – wskaźnik <i>compliance</i> (<i>Gold 2000</i>)	31
Tabela 12 Wyniki dla skuteczności klinicznej - hospitalizacje (<i>Gold 2000</i>).....	31
Tabela 13 Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Simons 2009</i>)	33
Tabela 14 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (<i>Simons 2009</i>).....	35
Tabela 15 Wyniki skuteczności klinicznej – poprawa pierwszych objawów anafilaktycznych po podaniu adrenaliny w autowstrzykiwaczu (<i>Simons 2009</i>)	35
Tabela 16 Wyniki skuteczności klinicznej – czas od wstrzyknięcia adrenaliny do ustąpienia objawów anafilaktycznych (<i>Simons 2009</i>)	36
Tabela 17 Charakterystyka badania włączonego do analizy (<i>Campbell 2015</i>).....	37
Tabela 18 Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa (<i>Campbell 2015</i>)	38
Tabela 19 Wyniki dla bezpieczeństwa - incydenty sercowo-naczyniowe (<i>Campbell 2015</i>).....	39
Tabela 20 Wyniki dla bezpieczeństwa-incydenty sercowo-naczyniowe (<i>Campbell 2015</i>)	39
Tabela 21 Charakterystyka badań włączonych do analizy (<i>Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000</i>)	41
Tabela 22 Punkty końcowe z zakresu skuteczności (<i>Bock 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000</i>)	43
Tabela 23 Wyniki skuteczności klinicznej - zgony (<i>Block 2001, Sampson 1992, Pumphrey 2000</i>)	44
Tabela 24 Charakterystyka badań włączonego do analizy (<i>Topal 2013, Gallagher 2011</i>).....	44
Tabela 25 Punkty końcowe z zakresu skuteczności – wskaźnik <i>compliance</i> (<i>Topal 2013, Gallagher 2011</i>).....	46
Tabela 26 Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik <i>compliance</i> (<i>Gallagher 2011, Topal 2013</i>).....	47
Tabela 27 Działania niepożądane zgodne z CHPL	51
Tabela 28 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów (Rxlist)	54
Tabela 29 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (<i>Simons 1998, Simons 2002</i>)	56
Tabela 30 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 02.01.2015)	66
Tabela 31 EMBASE (data ostatniego wyszukiwania 02.01.2015).....	68
Tabela 32 Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)	70
Tabela 33 CRD (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)	72
Tabela 34 Clinical trials.gov (data ostatniego wyszukiwania 05.01.2015)	73
Tabela 35 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [16]	74
Tabela 36 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD (<i>Simons 1998, Simons 2002</i>)	74
Tabela 37 Ocena badania (<i>Fleming 2015, Gold 2000, Simons 2009, Campbell 2015</i>) za pomocą skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych	77
Tabela 38 Arkusz oceny wiarygodności badań – opracowanie własne w oparciu o <i>Institute of Health Economics</i>	78

Tabela 39 Ocena wiarygodności badań – wyniki zbiorcze	80
Tabela 40 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Fleming 2015</i>)	81
Tabela 41 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Simons 2009</i>)	84
Tabela 42 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Gold 2000</i>)	85
Tabela 43 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Campbell 2015</i>)	86
Tabela 44 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Bock 2001</i>)	87
Tabela 45 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Pumphrey 2000</i>)	88
Tabela 46 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Sampson 1992</i>)	89
Tabela 47 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Topal 2013</i>)	89
Tabela 48 Charakterystyka populacji włączonej do analizy (<i>Gallagher 2011</i>)	90
Tabela 49 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [25]	93
Tabela 50 Formularz ekstrakcji danych; <i>Data Collection Form (DCF)</i>	96
Tabela 51 Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	96
Tabela 52 Formularz ekstrakcji danych ciągłych	96

18 Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf
2. Armstrong N A, Wolff R, van Mastrigt G, Martinez N, Hernandez AV, Misso K, Kleijnen J. systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis. *Health Technol Assess.* 2013 Apr;17(17):1-117.
3. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jan;107(1):191-3.
4. ██████████ A. Analiza Problemu Decyzyjnego. Epinefryna (Adrenalina WZF®) w ampułkostrzykawce w leczeniu doraźnym, w nagłych przypadkach ostrych reakcji alergicznych (anafilaksji) NUEVO HTA .Kraków 2015.
5. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):76-80.
6. Choo K, Sheikh A Action plans for the long-term management of anaphylaxis: systematic review of effectiveness. *Clinical and Experimental Allergy*, 2007, 37, 1090–1094.
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adrenalina WZF® 300 mikrogramów/roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
8. Dhama S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, Cardona V. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy.* 2014 Feb;69(2):168-75.
9. EMA -European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>]
10. Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):57-62.
11. FDA–Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
12. Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, Sheikh A .Epinephrine auto-injector use in adolescents at risk of anaphylaxis: a qualitative study in Scotland, UK. *Clin Exp Allergy.* 2011 Jun;41(6):869-77.
13. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
14. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jul;106 (1 Pt 1):171-6.
15. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated March 2011].* <http://handbook.cochrane.org/>
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
17. Kucharczyk A. Leczenie anafilaksji w świetle medycyny opartej na dowodach naukowych. *Alergologia Współczesna*, nr. 20.
18. Lisowska B. Adrenalina w ampułko-strzykawkach jako lek pierwszego rzutu w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego. *Farmacja Współczesna* 2009; 2: 117-120.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006–12.
20. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses.* *Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
21. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics. 2012.
22. Muraro A, G. Roberts G, Worm M. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1026-45.

23. Muraro A, Roberts G, Clark A, The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):857-71.
24. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000 Aug;30 (8):1144-50.
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
26. Rubin T, Clayton J. Systematic review of outcome measures in trials of pediatric anaphylaxis treatment. Rubin et al. *BMC Pediatrics* 2014, 14:158.
27. Rxlist-The internet drug index. [<http://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>].
28. Saff R, Nahhas A, Fink JN. Myocardial infarction induced by coronary vasospasm after self-administration of epinephrine. *Ann Allergy*. 1993 May;70(5):396-8.
29. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(6):380-4.
30. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 30 November 2010.
31. Sheikh A, F Estelle R Simons, Victoria Barbour and Allison Worth. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community *Cochrane Database of Systematic Reviews*: August 2012.
32. Simons FE, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):301-6.
33. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Jan;101(1 Pt 1):33-7.
34. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):171-5.
35. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):354-61
36. Simons FE Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):384-93.
37. Soar Jasmeet, Gavin D. Perkinsb, Gamal Abbasc, Zatrzymanie krążenia – postępowanie w sytuacjach szczególnych: zaburzenia elektrolitowe, zatrucia, tonięcie, przypadkowa hipotermia, hipertermia, astma, anafilaksja, zabiegi kardiochirurgiczne, urazy, ciąża, porażenie prądem. Wytyczne resuscytacji 2010. www.prc.krakow.pl.
38. Topal E. Epidemiological and Clinical Features of Anaphylaxis: Single Center Experience with 109 Children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology* Volume 26, Number 2, 2013.
39. URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>]
40. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.