Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu poudarowej spastyczności kończyny dolnej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

[redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **4**

Streszczenie **5**

1 Cel analizy **7**

2 Problem zdrowotny **8**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 8

2.2 Etiologia i patogeneza 8

2.3 Rozpoznawanie 8

2.3.1 Skale oceniające napięcie mięśni 9

2.3.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie 10

2.3.3 Skala oceniająca natężenie bólu 12

2.3.4 Skala oceniająca ruchliwość 12

2.3.5 Skale oceniające zakres ruchu 12

2.3.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności 13

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 13

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 14

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 21

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 22

2.8 Wybór populacji docelowej 30

3 Interwencja **31**

3.1 Charakterystyka interwencji 31

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 32

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 32

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 33

3.1.4 Mechanizm działania 34

3.1.5 Przeciwwskazania 35

3.1.6 Przedawkowanie 35

3.1.7 Działania niepożądane 35

3.1.8 Kompetencje personelu 36

3.2 Status refundacyjny w Polsce 36

3.2.1 Warunki refundacji dla preparatu Dysport® 36

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Dysport® 38

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne 39

4 Technologie opcjonalne **42**

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 42

4.2 Refundowane technologie medyczne w Polsce 44

4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych 44

5 Efekty zdrowotne **51**
6 Podsumowanie **52**
Spis tabel **53**
Bibliografia **54**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AROM	zakres ruchu aktywnego (ang. *Active Range-of-Motion*)
AS	Skala Ashworth (ang. *Ashworth Scale*)
b.d.	brak danych
BSC	najlepsza dostępna metoda terapii (ang. *best supportive care*)
BTX-A	toksyna botulinowa typu A
CBS	skala obciążenia opiekuna (ang. *Carer Burden Scale*)
CGI	skala ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMG	badanie elektromiograficzne
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
FDL	mięsień zginacz palców długi (łac. *Flexor Digitorum Longus*)
FES	funkcjonalna stymulacja elektryczna (ang. *Functional Electrical Stimulation*)
FHL	mięsień zginacz palucha długi (łac. *Flexor Halucis Longus*)
FMA	ocena Fugl-Mayera (ang. *Fugl-Meyer Assessment*)
GAS	GAS (ang. *Global Assessment Scale*)
GAS	skala osiągnięcia celu (ang. *Goal Attainment Scale*)
GL	głowa boczna mięśnia brzuchatego łydki (ang. *Gastrocnemius Lateral Head*)
GM	głowa przyśrodkowa mięśnia brzuchatego łydki (ang. *Gastrocnemius Medial Head*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
MAS	Zmodyfikowana Skala Ashworth (ang. *Modified Ashworth Scale*)
MBI	Zmodyfikowany wskaźnik Barthel'a (ang. *Modified Barthel Index Score*)
MI	Wskaźnik sprawności motorycznej (ang. *Motricity Index*)
MRC	skala Medical Research Council
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PDS	skala niepełnosprawności pacjenta (ang. *Patient Disability Scale*)
PROM	zakres ruchu biernego (ang. *Passive Range-of-Motion*)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
ROM	zakres ruchu (ang. *Range-of-Motion*)
sEMG	elektromiografia powierzchniowa
TA	mięsień piszczelowy przedni (łac. *Tibialis Anterior*)
TENS	przezskórna stymulacja nerwów (ang. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)
TP	mięsień piszczelowy tylny (łac. *Tibialis Posterior*)
US	terapeutyczne ultradźwięki (ang. *Therapeutic Ultrasound*)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego.

Problem zdrowotny

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

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

Epidemiologia

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny dolnej) po udarze w populacji polskiej. Autorzy niedawno opublikowanych polskich rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej wskazują, iż mimo obszernej literatury na temat samego udaru mózgu, zaskakująco mało prac dotyczy częstości występowania spastyczności kończyny dolnej jako jego następstwa. Z tego względu oszacowania oparto na danych z publikacji zagranicznych oraz opiniach ekspertów klinicznych.

W badaniach opublikowanych do 2014 roku odsetek chorych z poudarową spastycznością kończyny dolnej wynosił od 11% do 38%, ale dane te różnią się zależnie od czasu, jaki upłynął między wystąpieniem udaru a oceną. W badaniach będących przedmiotem analizy posługiwano się odmiennym instrumentarium do oceny spastyczności, a w wielu przypadkach zawężono analizę do wybranej grupy mięśni. Niezależnie jednak od różnorodności badań średnio u około 30% chorych po udarze mózgu rozwija się spastyczność kończyny dolnej w zakresie stawów biodrowego, kolanowego oraz skokowego. Spastyczność kończyny dolnej jest częstym typem spastyczności - dotyczy ok. 35-85% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność. Dodatkowo zidentyfikowano dane wskazujące, że około 80% spastyczności po udarze dotyczy kończyny dolnej, a w 66% przypadków spastyczność obejmuje mięśnie stawów skokowych.

Spastyczność o stopniu nasilenia ≥2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4-21% pacjentów po udarze. Ostatnie badania (Urban i wsp. 2010) wykazały, że częstość występowania spastyczności górnej i dolnej kończyny nie różnią się. Ciężką spastyczność (MAS ≥ 3) obserwowano natomiast częściej w mięśniach kończyn górnych. Spastyczność kończyny dolnej w stopniu znacznym, tj. ≥ 3 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) w tej grupie dotyczy około 6% chorych, jednak może to być wartość niedoszacowana. Nie jest również jasne, jakie grupy mięśniowe są częściej objęte spastycznością ani jak to wpływa na jakość życia chorych mierzoną metodami instrumentalnymi.

Obecna sytuacja

Leczenie usprawniające chorych po przebytym udarze mózgu polega obecnie w największym stopniu na fizjoterapii. Farmakoterapia poprawiająca stan chorych i przyspieszająca powrót utraconych funkcji (np. poprzez wpływ na procesy tzw. plastyczności mózgu), choć obiecująca, to dziś ma charakter ograniczony tylko do badań eksperymentalnych i nie jest ujęta w żadnych zaleceniach terapeutycznych jako postępowanie standardowe. Leczenie spastyczności poudarowej w stopniu umiarkowanym i znacznym jest trudne, a stosowane od wielu lat leki doustne (baklofen, tolperyzon, tizanidyna, diazepam) powodują niewielką poprawę, ich stosowanie natomiast jest także ograniczone działaniami niepożądanymi, szczególnie w populacji starszych chorych. Wyjątkiem, zgodnie ze

stanowiskiem eksperckim jest **toksyna botulinowa typu A**, która w zakresie spastyczności kończyny górnej jest dziś standardem postępowania, z dobrze udokumentowaną w badaniach klinicznych skutecznością i jest zalecana przez wiele grup ekspertów w publikowanych rekomendacjach. W zakresie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu pojawiły się również w ostatnim czasie badania wskazujące na skuteczność tej metody leczenia (badania Pittock 2003, REFLEX, Kaji 2010, Dunne 2012).

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ustalono, że obecnie w analizowanym wskazaniu refundowany jest jeden preparat toksyny botulinowej typu A - Botox.

Preparat **Dysport, którego analiza problemu decyzyjnego dotyczy** jest obecnie refundowany w ramach trzech programów lekowych:

- B.28 - leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy;
- B.30 - leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym;
- B.57 - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*) obejmuje:

- **populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego;
- **wnioskowaną interwencję**, którą stanowi toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport®);
- **komparatory**, do których należy toksyna botulinowa typu A (preparat Botox®);
- **wyniki zdrowotne**, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej: ocena funkcji mięśni objętych spastycznością; ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym; całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza; ocena zakresu ruchu czynnego i biernego; analiza chodu; ocena natężenia bólu;
    - z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poważne zdarzenia niepożądane; poszczególne zdarzenia niepożądane.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z refundacją produktu leczniczego Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w populacji pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2) w zakresie stawu skokowego.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania preparatu Dysport® w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O);
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej oraz jej przebiegiem;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Spastyczność kończyny dolnej powstała wskutek udaru jest stanem nadmiernego napięcia mięśni związanego z ich nieprawidłową reakcją na bodźce, które może przybierać różne postaci. Prowadzi do przykurczów i osłabienia, a w konsekwencji do ograniczenia zależnych od woli ruchów mięśni kończyn dolnych. [Lance 1980, Szczeklik 2016, Szczudlik 2008]

Udar mózgu to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny (o ile wcześniej nie spowodują zgonu) oraz spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi. [Szczeklik 2016]

2.2 Etiologia i patogeneza

Na poziomie klinicznym istnieją dwa główne czynniki przyczyniające się do spastyczności kończyny po uszkodzeniach mózgu i rdzenia kręgowego: [RCP 2009]

- neurogenny komponent: skurcz nadczynnych mięśni;
- biomechaniczny komponent: usztywnienie i skrócenie mięśni i innych tkanek miękkich. [RCP 2009]

Gdy spastyczność nie jest leczona, powstaje błędne koło, w którym spastyczne skurcze z powodu dystonii w dotkniętych chorobą grupach mięśniowych prowadzą do nieprawidłowej postawy kończyn, co z kolei powoduje skrócenie tkanek miękkich i dalsze biomechaniczne zmiany zajętych mięśni. To z kolei zapobiega wydłużeniu mięśni i utrwala dalszą toniczność. [RCP 2009]

2.3 Rozpoznawanie

Diagnoza spastyczności jest stawiana na podstawie badania fizykalnego. Z powodu braku powszechnie dostępnych elektrofizjologicznych metod instrumentalnych służących do oceny napięcia mięśniowego w codziennej klinicznej ocenie spastyczności wykorzystuje się skale oparte na badaniu przedmiotowym [Sławek 2016]. W rozpoznaniu spastyczności oraz ustaleniu stopnia jej zaawansowania stosuje się następujące skale:

- oceniające napięcie mięśni:
    - skalę Ashwortha,
    - zmodyfikowaną skalę Ashwortha,
- oceniające ogólne funkcjonowanie:
    - wskaźnik Barthel (BI, Barthel Index),
    - skalę PDS (Patient Disability Scale),
- oceniające natężenie bólu:
    - skalę VAS,

- oceniające ruchliwość:
    - skalę MI (Motricity Index),
- określające zakres ruchu:
    - zakres ruchu (ROM, Range of Movement):
        - biernego (PROM, Passive Range of Movement),
        - aktywnego (AROM, Active Range of Movement),
- dostarczające całościowej oceny skuteczności:
    - skala GAS (Global Assessment Scale).

Skalą najczęściej wykorzystywaną podczas kwalifikacji chorych ze spastycznością poudarową do podawania toksyny botulinowej typu A, a także do oceny wyników jej stosowania, jest MAS [rozdział 2.3.1.2]. Jej zaletą jest prostota zastosowania, a także jej powszechna znajomość zarówno wśród lekarzy neurologów, jak i fizjoterapeutów. Wskazaniem do podania toksyny botulinowej typu A jest zwykle wynik w skali MAS wynoszący 2 lub więcej punktów. [Sławek 2016]

Poniżej przedstawiono opisy poszczególnych skal.

2.3.1 Skale oceniające napięcie mięśni

2.3.1.1 Skala Ashwortha

Skala Ashwortha to pięciostopniowa skala oceny napięcia mięśniowego. Jest to skala najczęściej wykorzystywana przy ocenie napięcia mięśni. Składa się z następujących stopni: [Ashworth 1964]

0 - Bez zwiększonego napięcia mięśniowego.

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

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

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

4 - Kończyna usztywniona w zgięciu lub wyproście. [Ashworth 1964]

2.3.1.2 Zmodyfikowana skala Ashwortha

Zmodyfikowana przez Bohannona i Smitha skala Ashwortha składa się z następujących sześciu stopni oceny napięcia mięśniowego: [Bohannon 1986]

0 - Napięcie prawidłowe lub obniżone.

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

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

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

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

4 - Dotknięta część sztywna w zgięciu i wyproście. [Bohannon 1986]

2.3.1.3 Skala MRC (Medical Research Council)

Do oceny siły mięśniowej zmodyfikowano rozszerzoną skalę wg Medical Research Council przyporządkowując jej wartości liczbowe od 0 do 5: [MRC 1967]

5 siła prawidłowa (5 pkt.)

5- siła prawidłowa, jednak wzbudzająca wątpliwości (4,75 pkt.)

4+ zdolny do pokonania maksymalnego oporu w zachowanym zakresie ruchu (4, 5 pkt.)

4 zdolny do pokonania umiarkowanego oporu w zachowanym zakresie ruchu (4 pkt.)

4- zdolny do pokonania minimalnego oporu w zachowanym zakresie ruchu (3,75 pkt.)

3+ zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie oraz do pokonania minimalnego oporu w części zakresu ruchu po czym skurcz mięśniowy nagle zanika (3,25 pkt.)

3 zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie ruchu, przeciwko sile grawitacji (3 pkt.)

3- zdolny do wykonania ruchu przeciwko sile grawitacji w zachowanym zakresie ruchu większym niż połowa (2,75 pkt.)

2+ zdolny do wykonania ruchu przeciwko sile grawitacji w zakresie większym niż połowa biernego zakresu ruchu (2,5 pkt.)

2 zdolny do wykonania ruchu w zachowanym zakresie, w warunkach zniesienia siły grawitacji (2 pkt.)

2- zdolny do wykonania niewielkiego ruchu w warunkach zniesienia siły grawitacji (1,75 pkt.)

1 przy próbie ruchu wyczuwalny skurcz mięśni (1 pkt.)

0 brak skurczu mięśni (0 pkt.) [MRC 1967]

2.3.2 Skale oceniające ogólne funkcjonowanie

2.3.2.1 Wskaźnik Barthel

Indeks Barthel w skali 0, 5, 10 i 15 punktów służy ocenie zdolności do samoobsługi w zakresie dziesięciu podstawowych czynności: spożywania posiłków, przechodzenia z łóżka na wózek i z powrotem, higieny osobistej (mycie, czesanie się, golenie), korzystania z toalety, kąpieli, poruszania się po płaskim terenie, wchodzenia i schodzenia po schodach, ubierania się łącznie ze sznurowaniem obuwia, kontroli stolca, kontroli pęcherza. [Brola 1997] Wskaźnik ten jest powszechnie stosowany do oceny funkcjonalnej chorych po udarze mózgu, gdyż pozwala na ocenę zmiany w stanie funkcjonalnym, jest zwarty, prosty w konstrukcji i łatwy w użyciu. [Karabanowicz 2005]

Poszczególne kryteria oceny przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Kryteria oceny - indeks Barthel.

Lp.	Nazwa czynności	Wartość punktowa
1.	Spożywanie posiłków 0 = nie jest w stanie samodzielnie jeść 5 = potrzebuje pomocy w krojeniu, smarowaniu masłem itp. 10 = samodzielny, niezależny	0 5 10
2.	Przemieszczanie się /z łóżka na krzesło i z powrotem / siadanie 0 = nie jest w stanie, nie zachowuje równowagi przy siedzeniu 5 = większa pomoc /fizyczna, jedna lub dwie osoby/ może siedzieć 10 = mniejsza pomoc /słowna lub fizyczna 15 = samodzielny	0 5 10 15
3.	Utrzymanie higieny osobistej 0 = potrzebuje pomocy przy czynnościach osobistych 5 = niezależny przy myciu twarzy, czesaniu się, myciu zębów, goleniu się /z zapewnionymi pomocami/	0 5
4.	Korzystanie z toalety (WC) 0 = zależny 5 = potrzebuje trochę pomocy, ale może coś zrobić sam 10 = niezależny /zdejmowanie, zakładanie, ubieranie się, podcieranie się/	0 5 10
5.	Mycie, kąpiel całego ciała 0 = zależny 5 = niezależny /lub pod prysznicem/	0 5
6.	Poruszanie się /po powierzchniach płaskich/ 0 = nie porusza się lub < 50 m. 5 = niezależny na wózku wliczając zakręty > 50 10 = spacery z pomocą /słowną lub fizyczną/ jednej osoby > 50 15 = niezależny /ale może potrzebować pomocy np. laski/ > 50	0 5 10 15
7.	Wchodzenie i schodzenie po schodach 0 = nie jest w stanie 5 = potrzebuje pomocy /słownej, fizycznej, przenoszenia 10 = samodzielny	0 5 10
8.	Ubieranie się / i rozbieranie/ 0 = zależny 5 = potrzebuje pomocy, ale może wykonywać część czynności bez pomocy 10 = niezależny / w zapinaniu guzików, zamka, sznurowadeł/	0 5 10
9.	Kontrolowanie stolca / zwieracza odbytu 0 = nie panuje nad oddawaniem stolca /lub potrzebuje lewatywy 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje stolec	0 5 10
10.	Kontrolowanie moczu / zwieracza pęcherza moczowego 0 = nie panuje nad oddawaniem moczu lub cewnikowany i przez to niesamodzielny 5 = czasami popuszcza /zdarzenia przypadkowe/ 10 = panuje /utrzymuje mocz	0 5 10

OGÓŁEM /0-100/

2.3.2.2 Skala PDS (Patient Disability Scale)

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

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

Każdy z elementów jest oceniany na 5-stopniowej skali Likerta (od „brak trudności" do „zadanie niemożliwe do wykonania") - ocenia się największą trudność, która wystąpiła w ciągu ostatniego tygodnia. Poszczególne wyniki są sumowane oraz dzielone przez liczbę elementów, dzięki czemu uzyskuje się sumaryczną ocenę niepełnosprawności (0 = brak niepełnosprawności, 4 = maksymalna niepełnosprawność). [Bhakta 2001]

2.3.3 Skala oceniająca natężenie bólu

2.3.3.1 Skala VAS

Skala VAS (Visual Analog Scale) to wizualna skala analogowa 11-stopniowa (od 0 do 10), która służy do oceny bólu. Pacjent zaznacza na skali subiektywne odczucie bólu, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 - największy wyobrażalny ból. [Wewers 1990]

2.3.4 Skala oceniająca ruchliwość

2.3.4.1 Skala MI (Motricity Index)

Wskaźnik sprawności motorycznej (Motricity Index) stosuje się do pomiaru siły w górnych i dolnych kończynach po udarze. Ważony wynik opiera się na 6-punktowej skali porządkowej Medical Research Council i służy do pomiaru maksymalnej izometrycznej siły mięśni. [Fayazi 2012]

0 oznacza brak ruchu, a 5 - normalny ruch. [Collin 1990]

2.3.5 Skale oceniające zakres ruchu

2.3.5.1 Skale ROM (PROM i AROM)

Skale służą do pomiaru zakresu ruchu w stawie skokowym przy użyciu goniometru (miernika kątów). W trakcie pomiaru pacjent przyjmuje pozycję siedzącą, a jego biodra i kolana są ustawione w przybliżeniu pod kątem 90°. [Baricich 2008]

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

2.3.6 Skale dostarczające całościowej oceny skuteczności

2.3.6.1 Skala GAS (Global Assessment Scale)

Skala GAS służy do całościowej oceny stanu pacjenta w danym zakresie czasu. Skala oceny wynosi od 1 do 100. [Endicott 1976]

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

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

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

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

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

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

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

80-71 - wystarczające funkcjonowanie (niewielkie upośledzenie)

90-81 - dobre funkcjonowanie

100-91 - bardzo dobre funkcjonowanie. [Endicott 1976]

2.3.6.2 Skala CGI-IS (Clinical Global Impression - Improvement scale)

Siedmiopunktowa skala, służąca do oceny klinicznej tego, jak bardzo choroba pacjenta uległa poprawie lub pogorszeniu w stosunku do stanu wyjściowego na początku leczenia. Skala poprawy ma zakres od 1 - „bardzo znacząca poprawa" do 7 - „bardzo znaczące pogorszenie": [Busner 2007]

1 - Bardzo znacząca poprawa

2 - Znaczna poprawa

3 - Minimalna poprawa

4 - Bez zmiany

5- Minimalne pogorszenie

6 - Znaczne pogorszenie

7 - Bardzo znaczące pogorszenie [Busner 2007]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Spastyczność objawia się wzmożonym napięciem mięśniowym lub sztywnością mięśni, wiąże się z ich nieprawidłową reakcją na bodźce. Spastyczność prowadzi do przykurczów i osłabienia mięśni głównie kończyn, a w konsekwencji do ograniczenia ruchów. [Szczeklik 2016]

Spastyczność nie pojawia się bezpośrednio po udarze, lecz wynika z nerwowo-mięśniowego przeprogramowania przy wygórowanych odruchach, przedłużającym się nadmiernym napięciu mięśni, oraz często wywoływanych nieprawidłowych stereotypach ruchowych. [Jędrzejec 2011]

Klinicznie spastyczność objawia się jako:

- zwiększony opór przy wykonywaniu biernych ruchów kończyn;
- znacznego stopnia nieprawidłowe ruchy w postaci stereotypowych wzorców odruchowych w odpowiedzi na pobudzenie lub poruszenie;
- nieodpowiednie, równoczesne skurcze mięśni antagonistycznych zamiast ich stopniowego, wzajemnego pobudzania;
- niemożność rozłożenia ruchu na poszczególne elementy dla wykonania określonej czynności. [Pasternak-Mlądzka 2006]

Jedynie około 5% chorych po udarze mózgu odzyskuje pełną sprawność kończyn. W około 35% przypadków niedowładowi towarzyszy spastycznie wzmożone napięcie mięśniowe, które może stanowić główny problem w codziennym życiu chorego i rehabilitacji. [SRK AOTMiT Dysport 2009]

Rokowanie

Spastyczność kończyny pojawiająca się po udarze mózgu prowadzi do zwiększenia napięcia mięśniowego oraz oporu mięśni ograniczającego ruchomość kończyny dotkniętej schorzeniem. Nieprawidłowe ruchy wywołane przez spastyczność mogą powodować ból. [Jędrzejec 2011] W postaciach nieleczonych może dojść do utrwalenia się przykurczów i nieodwracalnych zmian w postaci zwłóknienia oraz kostnienia w obrębie mięśni i stawów, a także do zaników mięśni, [Wilczewska 2010] co w efekcie skutkuje ograniczeniem funkcjonalności zadaniowej kończyny zajętej chorobowo. [Lindsay 2010]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej na świecie

Udar mózgu jest dużym problemem społecznym, gdyż stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i długotrwałej niesprawności, [Kjellstrom 2007] a także drugą pod względem częstości przyczynę zgonów na świecie - w 2004 r. z powodu udaru zmarło ok. 5,7 mln osób. [WHO 2000] Na podstawie danych epidemiologicznych obliczono, że w ciągu życia, udaru doznа jedna na sześć osób. [Szczudlik 2008] Standaryzowany względem wieku współczynnik rozpowszechnienia udaru mózgu u osób > 65. roku życia wynosi 46-73/1000, w tym 32-61 wśród kobiet i 59-99 wśród mężczyzn. [Szczeklik 2016]

Wg danych American Stroke Association/American Heart Association, początkowo około 80% wszystkich pacjentów z udarem doświadcza zaburzeń ruchowych przeciwnej kończyny lub

kończyn, tj. niedowładu połowiczego. Nieprawidłowe odruchy związane ze spastycznością zostały uznane za główny wyznacznik zaburzeń ruchowych. Najnowsze badania prowadzone w warunkach klinicznych wykazały, że 39% pacjentów z pierwszym udarem ma spastyczność po 12 miesiącach. [Sommerfeld 2004] Europejski konsensus z 2009 roku [Wissel 2009] wskazuje natomiast, iż występowanie spastyczności wynosi 19% po 3 miesiącach i 38% po 12 miesiącach. Dane Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące populacji zagranicznych wskazują, że spastyczność pojawia się u 18-43% pacjentów po udarze mózgu. [AWA AOTMiT Dysport 2013]

Brak jest jednorodnych danych na temat częstości występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze. Spastyczność wpływa przede wszystkim na staw łokciowy (79% chorych), nadgarstek (66% chorych) i kostkę (66% chorych). [Wissel 2010] W badaniu Watkins 2002 oszacowano, że po 12 miesiącach 17,5% pacjentów ma spastyczność kończyny dolnej, a 67,5% spastyczność kończyny dolnej i górnej. [Watkins 2002]

Według ostatnio opublikowanych danych, szacuje się, że w Polsce odsetek pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po udarze w 3, 6 i 12 miesiącu od udaru wynosi odpowiednio 32%, 31% i 27 % [Schinwelski 2016].

Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zostało przeprowadzone w oparciu o dane epidemiologiczne z piśmiennictwa dotyczące rozpowszechnienia udarów oraz częstość występowania spastyczności kończyny dolnej.

Epidemiologia udarów i spastyczności poudarowej w Polsce

Zapadalność na udar w Polsce

Wg danych zidentyfikowanych w polskich rejestrach udarowych, zapadalność na udar mózgu wśród mężczyzn waha się od 171 do 218 przypadków na 100 000 osób, natomiast wśród kobiet - od 90 do 175 przypadków na 100 000 osób. Wskaźniki zapadalności bez podziału na wiek wahają się od 180 do 191 przypadków na 100 000. Stosunkowo szerokie zakresy wyników są efektem różnej metodologii przyjętej w poszczególnych badaniach, a także różnic w zakresie lat objętych analizą. [Słowik 2007, Wawrzyńczyk 2011, Sarti 2003] Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że zapadalność na udar wzrasta wraz z wiekiem pacjentów.

Tab. 2. Zapadalność na udar mózgu - dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Populacja badana	Zapadalność (na 100 000 osób)		
			Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Krakowski Rejestr Udarowy [Słowik 2007]	1999-2000	589 820	218	152	180
Rejestr chorych z Zabrza [Wawrzyńczyk 2011]	2005-2006	191 247	208	175	191

Badanie WHO MONICA dla Polski [Sarti 2003]	1984-1987	201 541	171	90	b.d.
	1991-1994		171	93	b.d.

Wg statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów za 2015 rok, suma wystąpień zdarzeń z grup A48, A49, A50 i A51 to 88 284. [NFZ JGP 2015] Po odjęciu 2810 przypadków hospitalizacji planowych, liczba przypadków udarów nagłych (zakładając, że jedna hospitalizacja odpowiada jednemu zdarzeniu o charakterze udaru) wynosi 85 474 - por. Tab 6.

Według danych cytowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, współczynniki zapadalności na udar mózgu w Polsce wynoszą 177,3/100 000 (mężczyźni) oraz 125/100 000 (kobiety). [AWA AOTMiT Dysport 2013]

Rozpowszechnienie udarów w Polsce

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia udarów w Polsce. Wg danych Głównego Urzędu Statystycznego z 2014 roku liczebność populacji z z rozonaniem udru (obecnie lub w przeslosci) wynosi 657,2 tys. osób. [GUS 2014]

Na podstawie danych WHO (2004 r.) [Truelsen 2006] można określić rozpowszechnienie udarów w Polsce ze względu na przedział wiekowy (na 100 000) - patrz tabela poniżej. Na podstawie rozpowszechnienia udarów wg WHO i liczebności populacji ogólnej zgodnie z GUS wyliczono liczebność osób z udarem, która wynosi 462 090 łącznie dla obu płci i wszystkich przedziałów wiekowych.

Tab. 3. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce - dane WHO.

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

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

Śmiertelność z powodu udaru w Polsce

Umieralność w wyniku udaru mózgu w Polsce wynosi 106,4/100 000 (mężczyźni) i 78,7/100 000 (kobiety). Śmiertelność spowodowaną udarem mózgu w Polsce szacowano

w rejestrach udarowych prowadzonych na terenie Polski. Śmiertelność w ciągu pierwszego miesiąca po udarze (28-30 dni) szacuje się na 15,2-18,6%, w ciągu pierwszego kwartału po udarze (90 dni) - na 25,2-28,1%, a w ciągu pierwszego roku na około 32,9-39,7%. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu - dane rejestrowe.

Rejestr	Lata objęte badaniem	Liczba pacjentów	Śmiertelność			
			Pierwszy miesiąc po udarze [%]	Pierwszy kwartał po udarze [%]	Pierwszy rok po udarze [%]	Cały okres badania [%]
Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu [Niewada 2006]	2001-2002	8736	15,2	b.d.	b.d.	b.d.
	2007-2008^	29 265	18,6	25,2	32,9	b.d.
Krakowski Rejestr Udarowy [Słowik 2007]	1999-2000	1096	17,8	28,1	39,7	b.d.
Rejestr chorych z Zabrza [Wawrzyńczyk 2011]	1999-2000	731	18,3	b.d.	b.d.	b.d.
Badanie WHO MONICA dla Polski [Sarti 2003]	1984-1994	2892	13,0*	b.d.	b.d.	44,6

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

Poniżej w tabeli przedstawiono dane[1] dotyczące śmiertelności z powodu udarów z trzech edycji Rejestru Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. [Niewada 2013] Odsetek zgonów wynosi na podstawie tych danych od 14,3% do 18,7%. Średnio 58,3% wszystkich zgonów następuje w ciągu tygodnia od wystąpienia udaru, a średni czas od przyjęcia do szpitala do zgonu wynosi 8,84 dnia.

Tab. 5. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu - szczegółowe dane.

Okres objęty badaniem	Liczba badanych pacjentów n	Zgony n (%)	Zgony w ciągu pierwszych 7 dni n (%)	Czas od przyjęcia do zgonu, średnia

[1] Dane uzyskano przez zsumowanie wartości dla udaru niedokrwiennego i udaru krwotocznego.

				dni
2001-2002	12 074	2263 (18,7)	1271 (10,5)	9,13
2004-2005	23 020	3297 (14,3)	1883 (8,2)	9,04
2007-2008	29 265	4433 (15,1)	2737 (9,3)	8,35

Dane dotyczące hospitalizacji spowodowanych udarem, które zakończyły się zgonem można odnaleźć również w statystykach Jednorodnych Grup Pacjentów dostępnych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia. [NFZ JGP 2015] Odsetek zgonów spośród wszystkich hospitalizacji spowodowanych udarem mózgu wynosi 16,4%. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami - statystyki JGP z 2015 roku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizowanych pacjentów*	Liczba hospitalizacji zakończonych zgonem	Odsetek zgonów**
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	47 346	2726	5,6%
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	18 663	3173	16,1%
A50 Udar mózgu - leczenie	13 014	7802	57,4%
A51 Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	6451	339	5,2%
SUMA	85 474	14 040	16,4%

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

Epidemiologia spastyczności w Polsce

Nie zidentyfikowano badań, w których oceniano by epidemiologię występowania spastyczności (w tym spastyczności kończyny dolnej) po udarze w populacji polskiej. Autorzy niedawno opublikowanych polskich rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej [Sławek 2016], wskazują, iż mimo obszernej literatury na temat samego udaru mózgu zaskakująco mało prac dotyczy częstości występowania spastyczności kończyny dolnej jako jego następstwa. [Sławek 2016]

Zgodnie z danymi przedstawionymi w polskich rekomendacjach dotyczących leczenia spastyczności kończyny dolnej przy użyciu toksyny botulinowej typu A, w badaniach opublikowanych do 2014 roku odsetek chorych ze spastycznością kończyny dolnej wynosił 28-37% chorych [Martin 2014, Sławek 2016], ale dane te różnią się zależnie od czasu, jaki upłynął między wystąpieniem udaru a oceną. [Martin 2014] W badaniach będących przedmiotem analizy posługiwano się odmiennym instrumentarium do oceny spastyczności, a w wielu

przypadkach zawężono analizę do wybranej grupy mięśni. Niezależnie jednak od różnorodności badań średnio u około 30% chorych po udarze mózgu rozwija się spastyczność kończyny dolnej w zakresie stawów biodrowego, kolanowego oraz skokowego. [Sławek 2016]

Spastyczność kończyny dolnej pojawiająca się po udarze mózgu, zgodnie z danymi z literatury europejskiej występuje z częstością od 11% do 38%. [Lundstrom 2008, Lundstrom 2010, Peter 2010, Watkins 2002, Leathley 2004, Welmer 2006] Dodatkowo, w pracy Lundstrom 2010 [Lundstrom 2010] pojawia się odbiegający od pozostałych danych odsetek spastyczności wynoszący 4% w ostrej fazie udaru. Szczegółowe zestawienie zidentyfikowanych danych przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze.

Czas od udaru	Odsetek spastyczności	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje
Ostra faza	21%*	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004
Ostra faza	4%*	2009	Szwecja	Lundstrom 2010
1 miesiąc	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2001
3 miesiące	11%	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004
3 miesiące	18%	2010	Szwecja	Welmer 2010
6 miesięcy	13%	2009	Szwecja	Lundstrom 2010
6 miesięcy	34%**	2010	Niemcy	Urban 2010
12 miesięcy	38%^	2002	UK	Watkins 2002
12 miesięcy	22%	2008	Szwecja	Lundstrom 2008
12 miesięcy	36%$	2004	UK	Leathley 2004
18 miesięcy	20%	2006	Szwecja	Welmer 2010

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

Spastyczność kończyny dolnej jest częstym typem spastyczności - dotyczy ok. 35-85% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność. [Sommerfeld 2004, Lundstrom 2008, Watkins 2005] Dodatkowo zidentyfikowano dane wskazujące, że około 80% spastyczności po udarze dotyczy kończyny dolnej, a w 66% przypadków spastyczność obejmuje mięśnie stawów skokowych. [Earl 2013]

Spastyczność o stopniu nasilenia ≥2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4-21% pacjentów po udarze. [Sommerfeld 2004, Lundstrom 2008, Watkins 2002] Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥2 pkt. w skali MAS.

Odsetek spastyczności (MAS ≥2 pkt.)	Rok publikacji	Kraj badania	Referencje

3% początkowo 4% po 3 m-cach	2004	Szwecja	Sommerfeld 2004
2% po 1 m-cu 8% po 6 m-cach	2009	Szwecja	Lundstrom 2010
16% po 1,5-3 m-cach 13% po 3-6 m-cach	2010	Niemcy	Wissel 2010

Ostatnie badania [Urban 2010] wykazały, że częstość występowania spastyczności górnej i dolnej kończyny nie różnią się. Ciężką spastyczność (MAS ≥ 3) obserwowano natomiast częściej w mięśniach kończyn górnych. Spastyczność w stopniu ciężkim, tj. ≥ 3 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) w grupie pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej dotyczy około 6% chorych, ale – jak podkreślają autorzy wytycznych – może to być wartość niedoszacowana ze względu na włączanie do analizy chorych jedynie w pierwszych miesiącach po udarze, bez uwzględnienia dłuższej obserwacji. Nie jest również jasne, jakie grupy mięśniowe są częściej objęte spastycznością ani jak to wpływa na jakość życia chorych mierzoną metodami instrumentalnymi. [Sławek 2016]

W zakresie spastyczności kończyny górnej czynnikami ryzyka jej rozwoju są znaczny stopień niedowładu, młodszy wiek chorych oraz udar krwotoczny. W odniesieniu do kończyny dolnej tylko w jednym badaniu brytyjskim wymieniono znaczny niedowład oraz palenie tytoniu jako czynniki ryzyka rozwoju spastyczności. [Martin 2014] W niepublikowanym dotąd badaniu polskim, przedstawianym na VI Zjeździe Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i II Zjeździe Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych, spastyczność kończyny dolnej oceniona w skali MAS na 2 lub więcej punktów wystąpiła po 12 miesiącach od udaru u 8,5% chorych [Sławek 2016, Schinwelski 2015].

Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia białaczką wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością [ang. *disability adjusted life-years*]), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. [WHO DALY 2015] Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość.

Analizę obciążenia chorobą przeprowadzono na podstawie przeglądu systematycznego dotyczącego globalnego obciążenia udarem w latach 1990-2013 przeprowadzonego na użytek badania Global Burden of Disease Study 2013 [Feigin 2016] i samego raportu Global Burden of Disease 2013. [GBD 2013]

WHO klasyfikuje udar jako 2. z kolei przyczynę DALY w Europie (3. na świecie) w 2015 roku. [WHO DALY 2015] W Polsce wartość DALY w 2015 roku dla udarów ogółem wynosiła 820 600 (udar niedokrwienny: 472 900, udar krwotoczny: 347 800). [WHO DALY 2015]

Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla udaru mózgu z podziałem na poszczególne regiony Europy.

Region	DALY (tysiące)	% DALY	DALY/100 000
Europa	20 247	6,8	2225
Świat	139 874	5,2	1905

WHO DALY 2015

Tab. 10. Wartość wskaźnika DALY dla udaru mózgu wg WHO.

Region	Wszystkie grupy wiekowe DALY (tysiące)			DALY standaryzowane wg wieku (na 100 000)		
	2005	2013	% zmiana	2005	2013	% zmiana
Choroby naczyń mózgowych ogółem	107 737,1 (99 331,7; 116 802,3)	112 878,9 (104 002,3; 124 567,7)	4,7 (0,2; 9,6)	2096,8 (1934,1; 2266,5)	1806,9 (1667,4; 1991,7)	-13,9 (-17,5 to; -9,9)
Udar niedokrwienny	44 730,9 (38 134,8; 49 037,1)	47 424,7 (40 537,5; 52 211,8)	6,0 (0,8; 11,0)	920,4 (787,2; 1007,9)	791,3 (678,0; 868,8)	-14,0 (-18,2; -10,0)
Udar krwotoczny	63 006,2 (57 306,5; 70 880,3)	65 454,2 (59 497,4; 74 654,7)	3,8 (-1,6; 10,1)	1176,4 (1068,3; 1325,3)	1015,6 (923,2; 1163,2)	-13,8 (-18,2; -8,5)

GBD 2013

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie usprawniające chorych po przebytym udarze mózgu polega obecnie w największym stopniu na fizjoterapii. Farmakoterapia poprawiająca stan chorych i przyspieszająca powrót utraconych funkcji (np. poprzez wpływ na procesy tzw. plastyczności mózgu), choć obiecująca, to dziś ma charakter ograniczony tylko do badań eksperymentalnych i nie jest ujęta w żadnych zaleceniach terapeutycznych jako postępowanie standardowe. [Sławek 2016] Leczenie spastyczności poudarowej w stopniu umiarkowanym i znacznym jest trudne, a stosowane od wielu lat leki doustne (baklofen, tolperyzon, tizanidyna, diazepam) powodują niewielką poprawę, ich stosowanie natomiast jest także ograniczone działaniami niepożądanymi, szczególnie w populacji starszych chorych. Wyjątkiem, zgodnie ze stanowiskiem eksperckim [Sławek 2016] jest toksyna botulinowa typu A, która w zakresie spastyczności kończyny górnej jest dziś standardem postępowania,[2] z dobrze udokumentowaną w badaniach klinicznych skutecznością i zalecaną przez wiele grup ekspertów w publikowanych rekomendacjach. W zakresie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu pojawiły się również w ostatnim czasie badania wskazujące na skuteczność tej metody leczenia. [Sławek 2016]

[2] W większości krajów rozwiniętych ekonomicznie jest to również leczenie refundowane [Sławek 2016]; w Polsce terapia ta zyskała pozytywną opinię AOTMiT i jest objęta procedurą programu lekowego od 2014 roku.

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

Tab. 11. Schemat leczenia spastyczności.

Każda spastyczność	
Rehabilitacja	• Kinezyterapia • Fizykoterapia • Masaże lecznicze • Mobilizacje • Hydroterapia • Terapia zajęciowa
Spastyczność uogólniona	
Leczenie doustne	• Baklofen • Tyzanidyna • Benzodiazepiny (diazepam, tetrazepam) • Tolperizon
Spastyczność ogniskowa (jedno lub więcej ognisk)	
Leczenie miejscowe	• Toksyna botulinowa typu A • Fenol* • Alkohol*
Spastyczność zaawansowana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	
Leczenie dokanałowe	• Baklofen • Fenol*
Spastyczność zaawansowana po wyczerpaniu wszystkich innych metod	
Leczenie chirurgiczne	• Operacja neurochirurgiczna • Operacja ortopedyczna

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

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Ze względu na rozwój technologii i publikację nowych badań klinicznych w dziedzinie leczenia spastyczności poudarowej, w tym zastosowania toksyny botulinowej typu A, uwzględniano tylko publikacje od 2008 roku. Data ostatniego przeszukiwania to 24.03.2017. Odnaleziono 11 dokumentów: 1 wytyczne ogólnoeuropejskie, 1 polskie wytyczne oraz 9 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w spastyczności poudarowej:

- europejskie wytyczne European Stroke Organisation z 2008 roku [ESO 2008],
- brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians z 2016 roku [RCP 2016],

- irlandzkie wytyczne Irish Heart Foundation z 2010 roku [IHF 2010],
- szkockie wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network z 2010 roku [SIGN 2010],
- australijskie wytyczne National Stroke Foundation z 2010 roku [NSF 2010],
- nowozelandzkie wytyczne Stroke Foundation of New Zealand z 2010 roku [SFNZ 2010],
- kanadyjskie wytyczne Health Quality Ontario z 2015 roku [HQO 2015],
- kanadyjskie wytyczne Best Practices Writing Group z 2015 roku [BPWG 2015],
- amerykańskie wytyczne American Heart Association/American Stroke Association z 2016 roku [AHA/ASA 2016],
- amerykańskie wytyczne The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense z 2010 roku [VA/DoD 2010],
- polskie wytyczne opracowane wspólnie przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów z 2012 roku [PTN 2012].

Dodatkowo zidentyfikowano wytyczne brytyjskiego National Institute for Health and Care Excellence z 2013 roku, które dotyczą rehabilitacji po udarze, jednak nie odnaleziono w nich bezpośredniego odniesienia do kwestii spastyczności, a jedynie do ograniczonej funkcji kończyny górnej i dolnej. Zaleca się wówczas elektrostymulację (NICE interventional procedure guidance 278: Functional electrical stimulation for drop foot of central neurological origin). Należy rozważyć ortezę stawu skokowego u pacjentów, którzy mają trudności z utrzymaniem równowagi po udarze mózgu (potknięcia, przewrócenia) i/lub problemy z kontrolą postawy, co może wpływać na chodzenie.

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w 11 zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tab. 12.

Dodatkowo przedstawiono szczegółowe wytyczne kliniczne leczenia spastyczności występującej po udarze mózgu przy użyciu toksyny botulinowej typu A. Podobnie jak w przypadku ogólnych wytycznych dotyczących leczenia spastyczności, ze względu na rozwój technologii i publikację coraz to nowych badań klinicznych, uwzględniano tylko publikacje od 2008 roku. Data ostatniego przeszukiwania to 24.03.2017. Zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów, w tym jedne polskie wytyczne, 1 konsensus europejski oraz 3 dokumenty z innych krajów.

Do chwili obecnej zidentyfikowano wyłącznie polskie wytyczne kliniczne odnoszące się specyficznie do leczenia spastyczności w obrębie kończyny dolnej [Sławek 2016]. Dodatkowo brytyjska agencja NICE pracuje nad opublikowaniem wytycznych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A w poudarowej spastyczności kończyny dolnej lub górnej. Data publikacji wytycznych nie została podana, a zaawansowane prace nad dokumentem planowane są na 2017 rok.

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

- rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów z 2016 roku [Sławek 2016],
- amerykańskie wytyczne American Academy of Neurology z 2016 roku [AAN 2016],
- wytyczne Deutsche Gesellschaft für Neurologie z 2012 roku [DGN 2012],
- europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych z 2009 roku [EU konsensus 2009],
- brytyjskie wytyczne Royal College of Physicians z 2009 roku [RCP 2009].

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie spastyczności poudarowej kończyny dolnej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Dotyczące postępowania w przypadku spastyczności	
European Stroke Organisation, 2008 (Europa)	Wg European Stroke Organisation, spastyczność w okresie przewlekłym choroby może negatywnie wpływać na wykonywanie codziennych czynności i na jakość życia. Terapia postawy i ruchu, terapia rozluźniająca, splinty i inne pomoce ortopedyczne są wykorzystywane często, ale zasadność ich zastosowania nie opiera się na mocnych dowodach. Udowodniono wpływ leczenia farmakologicznego **toksyną botulinową** na napięcie mięśni kończyn dolnych, ale czynnościowe korzyści płynące z takiego leczenia są mniej zbadane. Stosowanie leków doustnych jest ograniczone ze względu na ich działania niepożądane.
Royal College of Physicians, 2016 (Wielka Brytania)	Osobom z uporczywą lub postępującą spastycznością ogniskową po udarze obejmującym jeden lub dwa obszary, dla których można zidentyfikować cel terapeutyczny (np. łatwość opieki, ból), należy podać domięśniową **toksynę botulinową**. Podaniu powinny towarzyszyć rehabilitacja i usztywnianie kończyny do 12 tygodni po wstrzyknięciu. Osiągnięcie celów powinno zostać ocenione 3-4 miesiące po wstrzyknięciach i dalszym leczeniu zgodnie z odpowiedzią. Osoby z uogólnioną lub rozproszoną spastycznością po udarze powinny być leczone lekami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe (np. baklofen, tyzanidyna) i monitorowane pod kątem działań niepożądanych, w szczególności letargu i osłabienia. Kombinacje leków o działaniu antyspastycznym powinny być inicjowane wyłącznie przez pracowników służby zdrowia posiadających specjalistyczną wiedzę w zakresie zwalczania spastyczności. Osoby z udarem powinny otrzymywać baklofen dokanałowy, fenol wewnątrznaczyniowy lub podobne interwencje jedynie w kontekście specjalnej interdyscyplinarnej terapii spastyczności.
Irish Heart Foundation, 2010 (Irlandia)	U wszystkich pacjentów, u których spastyczność budzi obawy, należy stosować proste procedury mające na celu zmniejszenie spastyczności, w tym ćwiczenia, rozciąganie i pozycjonowanie. W przypadku bardziej aktywnych metod leczenia, należy określić i monitorować konkretne cele przy użyciu odpowiednich środków klinicznych (np. skali liczbowej, skali Ashworth). Do zmniejszenia kłopotliwej sporadyczności ogniskowej może być stosowana domięśniowa **toksyna botulinowa**.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Monoterapię baklofenem, gabapentyną lub tyzanidyną należy rozważyć u pacjentów z bolesną lub ograniczającą ogólną spastycznością.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010 (Szkocja)	Autorzy szkockich wytycznych z 2010 roku opierając się na danych pochodzących z dostępnych badań klinicznych wskazują, iż nie można wydać jednoznacznej rekomendacji dotyczącej doustnych leków przeciw spastyczności, takich jak tyzanidyna, dantrolen, baklofen, diazepam i gabapentyna. Dostępne badania były heterogenne, co uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy. W badaniach porównujących poszczególne leki doustne z placebo, interwencja była skuteczniejsza od placebo, ale efekt był umiarkowany przy dość powszechnych skutkach ubocznych. **Toksyna botulinowa typu A** może być rozważana jako opcja terapeutyczna w celu zmniejszenia spastyczności poudarowej, gdy powoduje ona ból lub przeszkadza w funkcjonowaniu fizycznym i utrzymaniu higieny ręki. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Dokanałowy baklofen może być efektywny, gdy zawiodły inne opcje terapeutyczne, jednak przed wydaniem rekomendacji potrzeba więcej dowodów klinicznych. Fenol i alkohol mogą stanowić skuteczne opcje terapeutyczne, ale brak jest dostatecznej ilości dowodów na potwierdzenie tej teorii.
National Stroke Foundation, 2010 (Australia)	Nie zaleca się leczenia doustnego, ze względu na jego niekorzystny profil bezpieczeństwa. Rekomendowane jest leczenie za pomocą **toksyny botulinowej typu A**, jeżeli spastyczność jest w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego i wiąże się z bólem lub trudnościami w funkcjonowaniu. Wytyczne nie odnoszą się do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Dopuszczalne jest zastosowanie elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback, jednak skuteczność tych metod nie jest w pełni potwierdzona.
Stroke Foundation of New Zealand, 2010 (Nowa Zelandia)	Terapia doustna nie jest zalecana, gdyż wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zaleca się zastosowanie **toksyny botulinowej typu A**, jednak wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do spastyczności poudarowej kończyny dolnej. Skuteczność terapii przy użyciu elektrostymulacji lub metody EMG biofeedback nie jest w pełni poparta dowodami klinicznymi.
Health Quality Ontario, 2015 (Kanada)	Spastyczność i złamania mogą być leczone przez pozycjonowanie antyspastyczne, ćwiczenia z zakresu ruchu i/lub rozciąganie. Nie zaleca się rutynowego stosowania szynowania kończyn górnych w celu zmniejszenia spastyczności w nadgarstku i palcach po udarze. Nie zaleca się przyjmowania benzodiazepin w okresie powrotu do sprawności po udarze mózgu. W terapii spastyczności można stosować środki doustne, takie jak tyzanidyna i doustny baklofen, zwłaszcza jeśli spastyczność jest związana z bólem, złym stanem skóry lub zmniejszonym funkcjonowaniem. Tyzanidynę należy stosować szczególnie u pacjentów z przewlekłym udarem. **Toksynę botulinową** należy stosować w celu złagodzenia spastyczności, jeśli powoduje ból lub zakłóca funkcjonowanie fizyczne oraz zdolność do utrzymania higieny rąk. Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do spastyczności kończyn dolnych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Best Practices Writing Group, 2015 (Kanada)	W celu zapobiegania lub leczenia spastyczności i skurczów można rozważyć pozycjonowanie antyspastyczne, ćwiczenia ruchowe i/lub rozciąganie. Ortezy stawu skokowego stosowane w nocy i w czasie wspomaganego stania mogą być rozważone w celu zapobiegania złamań stawu skokowego. Chemodenerwacja za pomocą **toksyny botulinowej** może być stosowana w celu zmniejszenia spastyczności, zwiększenia zakresu ruchu i poprawy chodu u pacjentów z ogniskową i (lub) objawową nerwową spastycznością Można przepisać leki doustne w leczeniu spastyczności nieaktywnej: • tyzanidyna może być stosowana w leczeniu uogólnionej spastyczności, powodującej niepełnosprawność; • baklofen może być stosowany jako tańsza alternatywa w leczeniu uogólnionej spastyczności, • należy unikać benzodiazepin z powodu działań niepożądanych, • obecność spastyczności nie powinna ograniczać stosowania treningu siłowego w nodze, • należy wziąć pod uwagę baklofen dooponowy w przypadku szczególnych przypadków ciężkiej, trudnej do zidentyfikowania i bolesnej spastyczności.
American Heart Association /American Stroke Association, 2016 (USA)	W przypadku spastyczności stawu skokowego kostki, tymczasowe usztywnienie kostki może wspomagać zmniejszenie spastyczności po wstrzyknięciu **toksyny botulinowej**. Tapingowanie nie ma jednak wpływu na spastyczność po wstrzyknięciu toksyny kończyn dolnych i nie jest zalecane. Wstrzyknięcie **toksyny botulinowej** jest powszechnie stosowane w leczeniu spastyczności kończyn górnych u pacjentów z udarem mózgu i jest zalecane w literaturze i opublikowanych wcześniej wytycznych jako ważne narzędzie w kompleksowym leczeniu hipertonii spastycznej po udarze. Wstrzykiwanie toksyny botulinowej A może znacznie zmniejszyć spastyczność mierzoną za pomocą skali Ashworth. Toksyny botulinowe wstrzyknięte do mięśni kostki *plantarflexor* i *inverter* znacznie zmniejszają spastyczność kończyny dolnej, mierzoną za pomocą skali Ashworth. Wstrzyknięcia mogą również poprawić szybkość chodu, choć tylko nieznacznie. Wstrzyknięcie toksyny botulinowej do mięśnia prostego uda może poprawić jakość chodu po udarze, ale konieczne jest dalsze badanie. Choć toksyny botulinowe zostały użyte w celu poprawy kondycji ortotycznej, nie zgłaszano żadnych badań w zakresie tego wskazania. Doustne środki przeciwspastyczne, w tym baklofen, dantrolen sodu i tyzanidyna mają marginalny wpływ na zmniejszenie uogólnionej spastyczności, przy czym często powodują skutki uboczne, takie jak zmęczenie i letarg.
The Department of Veterans Affairs and The Department of Defense, 2010 (USA)	W przypadku rozpoznania niezogniskowanych przykurczy zaleca się wdrożenie terapii doustnej przy użyciu baklofenu lub tyzanidyny. Tyzanidyna jest szczególnie zalecana w przypadku pacjentów leczonych przewlekle z powodu udaru mózgu. Benzodiazepiny nie są zalecane w terapii spastyczności poudarowej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	W przypadku spastyczności zogniskowanej, zaleca się użycie **toksyny botulinowej typu A**. Jest ona również zalecana, gdy spastyczność powoduje ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie. Toksyna botulinowa typu A powinna być stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem doustnym. Wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności poudarowej kończyny dolnej.
Polskie Towarzystwo Neurologiczne i Polskie Towarzystwo Neurochirurgów, 2012 (Polska)	Spastyczność i przykurcze mogą znacznie utrudnić prowadzenie fizjoterapii. Mogą ponadto wpływać negatywnie poprzez wywoływanie bólu, utrudnianie właściwej higieny czy też poprzez ograniczanie funkcji. W farmakologicznym leczeniu spastyczności stosuje się: • baklofen - w dawkach podzielonych (3-5 razy dziennie) do 150 mg w warunkach szpitalnych, do 100 mg w warunkach ambulatoryjnych, • tyzanidynę - dawka od 2 mg 3 razy dziennie do 24 mg/dobę; tyzanidynę powinni zażywać przede wszystkim pacjenci w okresie przewlekłym. W leczeniu niektórych form spastyczności i przykurczy mięśniowych można także stosować **toksynę botulinową** w połączeniu z rehabilitacją i ewentualnie zaopatrzeniem ortotycznym. Toksyna botulinowa umożliwia selektywne wyłączenie nadaktywnych mięśni, bez wpływu na mięśnie sąsiednie. Najnowsze badania wskazują, że toksyna botulinowa stosowana jako dodatek do programu ćwiczeń u osób po udarze ze spastycznością kończyny górnej może ułatwiać pielęgnację (mycie ręki, obcinanie paznokci) i zmniejszać nasilenie bólu, nie przynosi jednak, jak się wydaje, znamiennych efektów w zakresie czynnej funkcji i nie jest w tym wskazaniu efektywna kosztowo. Toksyna botulinowa powinna być dostępna do leczenia spastyczności ogniskowej kończyny górnej utrudniającej pielęgnację lub powodującej ból. W innych wskazaniach i w przypadku braku dostępności toksyny botulinowej należy rozważyć zastosowanie alkoholu etylowego lub fenolu. Do tej pory nie ma wystarczających dowodów pozwalających na jednoznaczne sformułowanie rekomendacji dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej u osób po udarze.
Dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Sekcja Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów, 2016 (Polska)	Podawanie toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny górnej jest powszechnie akceptowanym i rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym. Nieco mniej dowodów pochodzących z badań klinicznych dotyczy skuteczności tego leku w **spastyczności kończyny dolnej**, jednak w ostatnich latach przeprowadzono kilka (niektóre nadal trwają) badań klinicznych w tym wskazaniu. Mimo to zarówno w badaniach kontrolowanych, jak i otwartych wskazano na skuteczność tej terapii, a w ostatnio opublikowanych (2016) rekomendacjach Amerykańskiej Akademii Neurologii uznano skuteczność metody na poziomie A według zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Polska grupa autorów dokonała przeglądu piśmiennictwa zarówno w aspekcie skuteczności leczenia samą toksyną botulinową, jak i terapii złożonych, łączących iniekcje toksyny i różne strategie postępowania rehabilitacyjnego. Grupa ekspertów reprezentująca różne specjalności, tj. neurologię, rehabilitację i fizjoterapię, zaleca podawanie toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu jako najskuteczniejszą, jak dotąd, a także bezpieczną metodę postępowania w przywracaniu chorym sprawności. Mimo braku dowodów na skuteczność postępowania złożonego, co wynika z braku metodologicznie poprawnych publikacji, autorzy zalecają także łączenie iniekcji z różnymi formami rehabilitacji chorych, co jest poparte wynikami badań otwartych oraz ich własnym doświadczeniem. Wprawdzie większość publikowanych prac dotyczy spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu, ale wydaje się, że skuteczność tej formy leczenia objawowego nie zależy od etiologii i leczenie chorych po urazach mózgu, rdzenia czy w przebiegu stwardnienia rozsianego może się odbywać według tych samych zasad.
American Academy of Neurology, 2016 (USA)	Badania wykazały, że toksyna botulinowa typu A jest skuteczna w zmniejszaniu napięcia mięśniowego i poprawia funkcje pasywne (np. poprawia zakres ruchu) i prawdopodobnie skutecznie poprawia funkcje aktywne.
Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012 (Niemcy)	Toksyna botulinowa typu A jest skuteczna w leczeniu ogniskowej i segmentowej spastyczności kończyny górnej, a także **kończyny dolnej**. Liczne badania kontrolowane i 2 metaanalizy wskazują na skuteczną redukcję spastyczności i poprawę mobilności stawów przy pomocy toksyny botulinowej typu A. U niektórych pacjentów poprzez zastosowanie toksyny botulinowej typu A można uzyskać poprawę funkcji aktywnych.
Europejski konsensus dotyczący zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności u dorosłych, 2009 (Europa)	Zgodnie z opinią grupy klinicystów z całej Europy, mających doświadczenie w zastosowaniu toksyny botulinowej typu A w leczeniu spastyczności wskutek nabytego uszkodzenia mózgu, toksyna botulinowa typu A stosowana po udarze mózgu zmniejsza napięcie mięśniowe i poprawia funkcje pasywne. Połączenie z terapią fizyczną wykazuje zwiększenie poprawy funkcjonalnej. Substancja powinna być stosowana jako element zintegrowanego programu terapii. Aktywność toksyny botulinowej typu A przy powtarzanym stosowaniu utrzymuje się do roku.

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

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

Spastyczność można podzielić na dwa podstawowe typy:

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

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

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

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

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

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

Wytyczne zgodnie wskazują, że wciąż jest relatywnie niewiele badań dotyczących zastosowania toksyny botulinowej w spastyczności kończyny dolnej, część z nich nie odnosi się w ogóle do spastyczności kończyny dolnej, przy czym należy podkreślić, że najnowsze

stanowiska ekspertów [Sławek 2016] wyraźnie wskazują na wysoką przydatność zastosowania toksyny botulinowej w leczeniu spastyczności kończyny dolnej.

2.8 Wybór populacji docelowej

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

Niniejszy dokument obejmuje wnioskowane wskazanie zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny dolnej - w zakresie stawu skokowego. Obręb mięśni skupionych wokół tego stawu (tj. mięsień brzuchaty łydki głowa przyśrodkowa i głowa boczna, ang. *gastrocnemius medial head*, *gastrocnemius lateral head* i mięsień płaszczkowaty, ang. *soleus*) jest szczególnie istotny, ponieważ ich spastyczność istotnie utrudnia funkcjonowanie pacjentów, a w szczególności poruszanie się, przyczyniając się tym samym do ich niepełnosprawności.

Spastyczność kończyny dolnej jest częstym typem spastyczności - dotyczy ok. 35-85% pacjentów cierpiących na jakąkolwiek spastyczność. [Sommerfeld 2004, Lundstrom 2008, Watkins 2005] Dodatkowo zidentyfikowano dane wskazujące, że około 80% spastyczności po udarze dotyczy kończyny dolnej, a w 66% przypadków spastyczność obejmuje mięśnie stawów skokowych. [Earl 2013] Spastyczność o stopniu nasilenia ≥2 pkt. w Zmodyfikowanej Skali Ashwortha (MAS) pojawia się u 4-21% pacjentów po udarze. [Sommerfeld 2004, Lundstrom 2008, Watkins 2002] Szczegółowe dane i wyliczenia przedstawiono w rozdziale 2.5 niniejszej analizy, dotyczącym epidemiologii i obciążenia chorobą.

W Polsce szacunki dotyczące rozpowszechnienia spastyczności poudarowej są stosunkowo słabo dostępne. Według ostatnio opublikowanych danych, szacuje się, że w Polsce odsetek pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej po udarze w 3, 6 i 12 miesiącu od udaru wynosi odpowiednio 32%, 31% i 27 % [Schinwelski 2016]. Z uwagi na brak innych polskich danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na spastyczność ogniskową kończyn dolnych u pacjentów dorosłych po udarze, szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przeprowadzono w oparciu o dane Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w Analizie Weryfikacyjnej dla preparatu Botox. [AWA Botox KD] Zgodnie z opiniami ekspertów zawartymi w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej zastosowania preparatu Botox w analizowanym wskazaniu (tabela 5 AWA Botox KD), liczebność populacji ze spastycznością kończyny dolnej wynosi około 30 000 osób, w tym od 3000 stanowi populacja, w której zasadne byłoby zastosowanie toksyny botulinowej. Za AWA dla leku Botox przyjęto, że rocznie kwalifikowanych do leczenia może być około 1000 pacjentów.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Dysport. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W tabeli poniżej (Tab. 15) podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Dysport].

Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Dysport, 300 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909991072094 Dysport, 500 j. kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN: 5909990729227
Kod ATC	M03AX01
Substancja czynna	Kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typ A
Wnioskowane wskazanie	Spastyczność ogniskowa kończyn u dolnych dorosłych.
Dawkowanie	Dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni i odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Dawka całkowita produktu leczniczego nie może jednak przekraczać 1500 jednostek.
Droga podania	Dysport podaje się we wstrzyknięciach domięśniowych do określonych mięśni.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kompleks toksyny Clostridium botulinum typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym. Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni. Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

Źródło: ChPL Dysport

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej (Tab. 14) przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Dysport 300 j. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013/07/02 Dysport 500 j. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1997/09/18 Data przedłużenia pozwolenia: 2014/03/20
Zarejestrowane wskazania do stosowania	• leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych; • kurczowy kręcz szyi u dorosłych; • kurcz powiek u dorosłych; • połowiczy kurcz twarzy u dorosłych; • spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych: o spastyczność ogniskowa kończyn górnych; o spastyczność ogniskowa kończyn dolnych; • nadmierna potliwość pach.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Wskazaniami do stosowania produktu Dysport® są:

- leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych;
- kurczowy kręcz szyi u dorosłych;
- kurcz powiek u dorosłych;
- połowiczy kurcz twarzy u dorosłych;
- spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych:

- spastyczność ogniskowa kończyn górnych;
- spastyczność ogniskowa kończyn dolnych;

- nadmierna potliwość pach.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Jednostki produktu leczniczego Dysport® są swoiste dla tego produktu i nie są tożsame z jednostkami innych produktów zawierających toksynę botulinową.

Dysport® powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy.

Nieosłonięty środek korka gumowego należy przetrzeć alkoholem bezpośrednio przed przekłuciem igłą. Stosować sterylne igły o rozmiarze 23 lub 25.

Poniższa instrukcja przedstawia sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia. Podane objętości rozpuszczalnika pozwalają na uzyskanie stężeń przeznaczonych do stosowania w określonym wskazaniu.

Tab. 15. Sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia.

Uzyskana dawka w jednostkach w ml	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 300 j	Objętość rozpuszczalnika* dodawana do fiolki 500 j
500 jednostek	0,6 ml	1 ml
200 jednostek	1,5 ml	2,5 ml
100 jednostek	3 ml	5 ml

*0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań bez konserwantów.

Spastyczność ogniskowa kończyn dolnych u dorosłych

W trakcie pojedynczej sesji leczenia można podawać lek domięśniowo w dawkach do 1500 jednostek. Dawkowanie w pierwszej sesji i w kolejnych sesjach leczenia należy indywidualnie dostosować do pacjenta w zależności od wielkości, liczby objętych chorobą mięśni, nasilenia spastyczności, miejscowego osłabienia mięśni i odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Dawka całkowita produktu leczniczego nie może jednak przekraczać 1500 jednostek. Generalnie w jedno miejsce nie należy wstrzykiwać więcej niż 1 ml roztworu.

Tab. 16. Dawkowanie preparatu Dysport.

Mięśnie, w których wykonano wstrzyknięcie	Zalecana dawka preparatu Dysport (j.)	Liczba wstrzyknięć w przeliczeniu na mięsień
Dystalne		
Mięsień płaszczkowaty	300-550 j.	2-4
Mięsień brzuchaty łydki		
głowa przyśrodkowa	100-450 j.	1-3
głowa boczna	100-450 j.	1-3
Mięsień piszczelowy tylny	100-250 j.	1-3
Mięsień zginacz długi palców	50-200 j.	1-2
Mięsień zginacz krótki palców	50-200 j.	1-2

Mięsień zginacz długi palucha	50-200 j.	1-2
Mięsień zginacz krótki palucha	50-200 j.	1-2
Proksymalne		
Mięsień prosty uda	100-400 j.	1-3
Mięśnie kulszowo-goleniowe	100-400 j.	1-3
Mięsień przywodziciel wielki	100-300 j.	1-3
Mięsień przywodziciel długi	50-150 j.	1-2
Mięsień przywodziciel krótki	50-150 j.	1-2
Mięsień smukły	100-200 j.	1-3
Mięsień pośladkowy wielki	100-400 j.	1-2

Stopień i forma spastyczności mięśni w momencie wykonywania ponownego wstrzyknięcia mogą wymagać zmiany dawki produktu Dysport oraz miejsca wstrzyknięcia.

Pomimo, iż dokładne miejsca wstrzyknięcia można ustalać palpacyjnie, zalecane jest stosowanie technik wspomagających wstrzyknięcia, np. elektromiografię, stymulację elektryczną lub obrazowanie metodą USG, pozwalających na precyzyjne określenie miejsca wstrzyknięcia.

Leczenie produktem Dysport należy powtarzać co 12-16 tygodni lub rzadziej, zależnie od czasu, gdy dochodzi do zmniejszenia działania poprzedniego wstrzyknięcia, jednak nie wcześniej niż po upływie 12 tygodni.

Sposób podawania

W leczeniu spastyczności ogniskowej kończyn górnych i dolnych stosuje się roztwór zawierający 100, 200 lub 500 jednostek produktu leczniczego Dysport w jednym mililitrze, który otrzymuje się po rekonstytucji proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 0,9% (w/v) chlorku sodu do wstrzykiwań, Dysport podaje się we wstrzyknięciach domięśniowych do określonych wyżej mięśni.

3.1.4 Mechanizm działania

Kompleks toksyny Clostridium botulinum typu A z hemaglutyniną blokuje obwodową transmisję cholinergiczną przez płytkę nerwowo-mięśniową działając presynaptycznie na miejsce położone proksymalnie w stosunku do uwalniania acetylocholiny. Toksyna działa w obrębie zakończenia nerwowego, antagonizując reakcje wyzwalane przez jony wapnia prowadzące w efekcie do uwolnienia acetylocholiny. Toksyna nie wpływa na cholinergiczne, zazwojowe przewodzenie impulsów ani na zazwojowe przewodzenie impulsów w układzie współczulnym.

Wczesnym etapem działania toksyny jest szybkie i mocne jej związanie się z presynaptyczną błoną komórki nerwowej. Drugi etap to internalizacja, podczas której toksyna przechodzi przez błonę presynaptyczną nie powodując porażenia mięśni. W ostatnim etapie toksyna hamuje uwalnianie acetylocholiny, przez przerwanie mechanizmu jej uwalniania, którego mediatorem są jony wapnia, zmniejszając w ten sposób potencjał na płytce ruchowej i powodując porażenie mięśni.

Do powrotu przekazywania impulsów dochodzi stopniowo, wraz z tworzeniem się nowych zakończeń nerwowych i nawiązaniem przez nie kontaktu z postsynaptyczną płytką ruchową, przy czym u zwierząt doświadczalnych proces ten trwa 6-8 tygodni.

3.1.5 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u osób ze znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników tego produktu.

3.1.6 Przedawkowanie

Podanie zbyt dużych dawek może spowodować wystąpienie głębokiego porażenia nerwowo-mięśniowego odległych grup mięśniowych. Przedawkowanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka przeniknięcia neurotoksyny do krwiobiegu i może spowodować powikłania, takie jak doustne zatrucie (np. zaburzenie połykania i dysfonia). W przypadku podania nadmiernych dawek powodujących wystąpienie zaburzeń mięśni oddechowych, może być wymagane zastosowanie oddechu wspomaganego. Nie ma żadnej swoistej odtrutki; pewne korzyści może przynieść podanie antytoksyny, zalecane jest też zastosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarza w zakresie wszelkich objawów nadmiernego osłabienia mięśni i (lub) paraliżu mięśni. W razie potrzeby należy włączyć leczenie objawowe.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić z opóźnieniem. W sytuacji przypadkowego zakłucia lub połknięcia, pacjent powinien pozostawać pod kilkutygodniową obserwacją lekarza pod kątem wystąpienia wszelkich objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych osłabienia lub porażenia mięśni.

3.1.7 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano u pacjentów dorosłych leczonych produktem Dysport z powodu spastyczności ogniskowej kończyny dolnej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, zmęczenie, choroby grypopodobne, reakcje w miejscu podania (ból, zasinienie, wysypka, świąd)

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: upadek

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie mięśni, ból mięśni

Zaburzenia układu pokarmowego

Często: dysfagia

Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Profil działań niepożądanych zgłaszanych podmiotowi odpowiedzialnemu podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu stanowi odzwierciedlenie farmakologii produktu i działań

niepożądanych obserwowanych w czasie badań klinicznych. Istnieją sporadyczne doniesienia o nadwrażliwości.

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu objawów niepożądanych związanych z działaniem toksyny w miejscach odległych od miejsca jej podania (wzmożone osłabienie mięśniowe, zaburzenia przełykania, zachłystowe zapalenie płuc, które może prowadzić do śmierci).

3.1.8 Kompetencje personelu

Dysport powinien być stosowany przez odpowiednio przeszkolonych lekarzy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

3.2.1 Warunki refundacji dla preparatu Dysport®

Wnioskowane jest finansowanie preparatu Dysport ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością ogniskową kończyny dolnej. Dysport w niniejszym wskazaniu jest wnioskowany do refundacji w ramach programu lekowego.

Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	1055.3 toksyny botulinowe - 3.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

W poniższej tabeli zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 18. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69).
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria: a) w wieku ≥ 18 roku życia, b) po przebytym niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu z udokumentowanym wypisem ze szpitala, c) z potwierdzoną poudarową spastycznością kończyny dolnej w obrębie stawu skokowego w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2) w przynamniej jednej grupie mięśniowej.
Określenie czasu leczenia preparatem Dysport	Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący leczenie pacjenta. Zalecany czas leczenia w ramach programu to dwa lata. Czas ten może zostać wydłużony, jednak nie więcej niż o kolejne dwa lata (łączny czas pozostawania pacjenta w programie nie może przekraczać czterech lat). W przypadku wystąpienia u pacjenta przynajmniej jednego z kryteriów wyłączenia z programu, pacjent zostaje wyłączony z programu bez zbędnej zwłoki.
Kryteria wyłączenia z programu	1) nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny lub którykolwiek ze składników leku; 2) utrwalony przykurcz kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego; 3) potwierdzenie miastenii lub zespołu miastenicznego; 4) objawy uogólnionego zakażenia; 5) ciężkie zaburzenia połykania i oddychania; 6) ciąża lub karmienie piersią; 7) wystąpienie stanu zapalnego w okolicy miejsca podania; 8) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku; 9) wszczepienie pompy baklofenowej; 10) przyjmowanie leków hamujących transmisję nerwowo-mięśniową (np. aminoglikozydy); 11) powstanie oporności na lek; 12) brak rehabilitacji pacjenta w okresie między kolejnymi podaniami leku (co najmniej raz w ciągu każdych 12 miesięcy leczenia); 13) brak odpowiedzi na leczenie w dwóch kolejnych sesjach podania leku.
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	1) maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1500 j.; 2) lek podaje się wielopunktowo (z wyjątkiem małych mięśni) w zakresach dawek zgodnych z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniego, tj. a) mięsień płaszczkowaty, 300 - 500 j. b) mięsień brzuchaty łydki, głowa przyśrodkowa 100 - 450 j. c) mięsień brzuchaty łydki, głowa boczna 100 - 450 j. d) mięsień piszczelowy tylny, 100 - 250 j. e) mięsień zginacz długi palców, 50 - 200 j. f) mięsień zginacz krótki palców, 50 - 200 j.

	g) mięsień zginacz długi palucha, 50 - 200 j. h) mięsień zginacz krótki palucha, 50 - 100 j. 3) częstość podawania leku zależy od stanu klinicznego pacjenta - maksymalnie 3 razy w okresie roku, nie częściej niż co 12 tygodni. W wyjątkowo trudnych przypadkach możliwe jest podawanie leku pod kontrolą elektromiografii (EMG), stymulacji elektrycznej mięśnia lub ultrasonografii.
Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia	1) badanie neurologiczne: a) ocena spastyczności w skali MAS, b) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych), c) opisowa ocena zdolności przyjęcia pozycji stojącej i chodu; 2) u pacjentów przyjmujących leki antykoagulacyjne - acenokumarol lub warfarynę, wykonuje się badanie INR (dopuszczalna wartość INR w dniu podania < 2,5).
Monitorowanie leczenia	Podczas wizyt kontrolnych, przed podaniem pacjentowi kolejnej dawki leku wykonuje się: 1) ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzoną w MAS (poprawa o ≥1 punkt), która stanowi kryterium podania kolejnych dawek leku; 2) ocenę efektu podania leku według lekarza i według pacjenta oceniana za pomocą skali CGI - IS (Clinical Global Impression - Improvement Scale); 3) test oceniający stopień osłabienia siły mięśni kończyny dolnej według skali Medical Research Council (MRC) (0-5 w poszczególnych grupach mięśniowych); 4) opisową ocenę czynności stania i chodu; 5) w dokumentacji medycznej pacjenta zamieszcza się informację o rodzaju i formie prowadzonej u pacjenta rehabilitacji.
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Dysport®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Dysport ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów ze spastycznością poudarową kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1055.3, toksyny botulinowe - 3). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie Dysport,[3] w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Preparat Dysport jest obecnie refundowany w ramach trzech programów lekowych:

- B.28 - leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy;
- B.30 - leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym;
- B.57 - leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Dysport o leczenie dorosłych pacjentów ze spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego [redacted].

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W poniższej tabeli (Tab. 19) zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące preparatu Dysport.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące preparatu Dysport.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 184/2013 z dnia 9 września 2013 r. Rekomendacja Prezesa nr 118/2013 z dnia 9 września 2013 r.	Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69).	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Dysport ze środków publicznych w ramach programu lekowego, który powinien być uzupełniony o: - warunki realizacji świadczenia; - dodanie w kryteriach kwalifikacji pacjentów do programu obowiązku posiadania przez pacjenta zaświadczenia o dostępie do rehabilitacji w czasie nie dłuższym niż 3 tygodnie od podania leku. Rada Przejrzystości proponuje włączenie leku Dysport do istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Dysport.

[3] Każdy z dostępnych w warunkach polskich preparatów toksyny botulinowej typu A jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach osobnych grup limitowych (1055.1 - 1055.3).

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.	finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczność i kończyny górnej po udarze mózgu	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych.	nie dotyczy

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Dysport. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2017):

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz http://www.hsric.nihr.ac.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au/
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz/
- Kanada – https://www.cadth.ca/

Dwie oceny zastosowania preparatu Dysport w spastyczności kończyny dolnej, brytyjska i kanadyjska, są w fazie przygotowania. Poza tym zidentyfikowano wyłącznie jedną opinię francuskiej agencji HAS dotyczącą spastyczności kończyny dolnej (i/lub górnej) - ocena była pozytywna. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Dysport.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, nie określono	Ogniskowa spastyczność poudarowa kończyny dolnej.	Łączna ocena wszystkich trzech preparatów toksyny botulinowej typu A (Botox, Dysport, Xeomin) w trakcie przygotowania.
SMC, 2013	Spastyczność ogniskowa kończyny górnej po udarze, w tym leczenie objawów ze strony ramienia związanych ze spastycznością ogniska w połączeniu z fizjoterapią.	Pozytywna rekomendacja - preparat Dysport powoduje miejscowe zmniejszenie napięcia mięśni u pacjentów z spastycznością kończyny po udarze i może zmniejszyć niepełnosprawność pacjenta w ciągu 16 tygodni. Preparat jest skuteczny po wielokrotnym podaniu, przy braku nowych zdarzeń niepożądanych.
HAS, 2006	Miejscowe objawowe leczenie spastyczności kończyny górnej i/lub dolnej (nadaktywność mięśni).	Pozytywna rekomendacja - komitet ds. Przejrzystości zalecił włączenie do wykazu leków dopuszczonych do użytku przez szpitale i placówki publiczne w nowym wskazaniu oraz w dawce zgodnej z tą w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.
CADTH, przewidywana data: kwiecień 2017	Leczenie spastyczności kończyny górnej	Ocena w trakcie przygotowania.

4 Technologie opcjonalne

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ].

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016]: *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez oceniany technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:*

- *wykaz świadczeń gwarantowanych;*
- *analiza rynku sprzedaży leków;*
- *wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;*
- *rejestry.*

Mając na uwadze powyższe, w kolejnych rozdziałach przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez oceniany technologię.

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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

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

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

Zgodnie z aktualną praktyką rehabilitacja stanowi podstawę leczenia spastyczności poudarowej i jest dostępna dla pacjentów w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu rehabilitacji leczniczej. Rehabilitacja jest stosowana obok farmakoterapii i jako taka nie stanowi komparatora dla preparatu Dysport.

Zgodnie z zapisami zidentyfikowanych wytycznych klinicznych, stosowanie doustnych leków przeciw spastyczności jest zalecane w przypadku spastyczności uogólnionej, z tego względu nie stanowią one komparatora dla preparatu Dysport, który stosuje się w spastyczności ogniskowej. W opinii ekspertów klinicznych (Spotkanie Rady Ekspertów dotyczące możliwości

leczenia pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej; Kraków 04.12.2015), w poudarowej spastyczności ogniskowej, doustne leki przeciw spastyczne nie stanowią terapii opcjonalnej dla toksyny botulinowej.

Leczenie dokanałowe (najczęściej stosowanym preparatem jest dooponowy baklofen) jest zalecane w przypadku zaawansowanej spastyczności, opornej na inne formy terapii. Ze względu na brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dooponowe stosuje się na innym etapie leczenia niż toksynę botulinową, tj. po wyczerpaniu wszystkich innych opcji leczenia), leczenie dokanałowe pompą baklofenową nie stanowi alternatywnej opcji terapeutycznej dla preparatu Dysport.

Według wytycznych klinicznych, w przypadku spastyczności zogniskowanej (w tym w obrębie kończyny dolnej), gdy powoduje ona ból lub utrudnia codzienne funkcjonowanie, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego. Wszystkie wytyczne rekomendują zastosowanie toksyny botulinowej typu A. W Polsce na rynku dostępne są trzy preparaty toksyny botulinowej typu A: Botox, Dysport i Xeomin. Spośród nich, jedynie preparat Botox, jest refundowany w tym wskazaniu - w ramach programu lekowego B.83. Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10 I61, I63, I69). [Obwieszczenie MZ] Preparat Xeomin nie posiada rejestracji w spastyczności kończyny dolnej.

Do porównywalności poszczególnych preparatów toksyny botulinowej odniesiono się w przeglądzie Sławek 2010 [Sławek 2010], w którym wskazano, że liczba opublikowanych badań dla preparatów toksyny botulinowej typu A może skłaniać do porównań bezpośrednich i pośrednich między dostępnymi preparatami. Badania te przynoszą jednak zróżnicowane wyniki, które pokazują w sposób jednoznaczny, że nie mamy tu do czynienia z lekami generycznymi, a zupełnie innymi, różniącymi się istotnie preparatami. Łączy je przynależność do serotypu A oraz ostateczny mechanizm działania hamujący uwalnianie acetylocholiny z zakończeń presynaptycznych. Dzieli wszystko inne: budowa, ilość toksyny w ampułce, ilość białek kompleksujących, sposób produkcji, dopuszczalne wahania w sile działania między ampułkami, sposób oceny siły działania jednej jednostki, efekty w badaniach klinicznych, profil działań niepożądanych, zalecane przez producenta rozcieńczenia czy schematy ostrzyknięć. Dyskusja nad porównywaniem biorównoważności dawek prowadzi do wniosków, że są one w istocie trudne do porównania i powinny być traktowane jako „niezamienialne", a jedynie pewne granice bezpieczeństwa i skuteczności wyznaczone przez badania kliniczne oraz doświadczenie lekarza mogą być wskazówkami w codziennej praktyce klinicznej. [Sławek 2010]

Podsumowując - mając na uwadze wytyczne kliniczne, stan finansowania leczenia spastyczności ogniskowej oraz zarejestrowane wskazania, komparatorem dla preparatu Dysport w leczeniu spastyczności poudarowej kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego jest inny preparat toksyny botulinowej typu A - Botox.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Botox (toksyna botulinowa typu A)	Jest to jedyny refundowany lek do miejscowego leczenia spastyczności kończyny dolnej.

4.2 Refundowane technologie medyczne w Polsce

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] ustalono, że obecnie w analizowanym wskazaniu refundowany jest 1 preparat toksyny botulinowej typu A - Botox. Szczegółowe dane dla preparatu przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Refundowany w analizowanym wskazaniu preparat Botox.

Substancja czynna	Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile
Nazwa, postać i dawka leku	Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan
Zawartość opakowania	1 fiol.
Kod EAN	5909990674817
Grupa limitowa	1055.2, toksyny botulinowe - 2
Urzędowa cena zbytu	612,38
Cena hurtowa brutto	643
Wysokość limitu finansowania	643
Poziom odpłatności	bezpłatny
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	0

4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

Botox® (toksyna botulinowa typu A)

Opracowano na podstawie Charakterystyki programu lekowego. [ChPL Botox]

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

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zawierający kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (900kD): 100 jednostek w fiolce (kod EAN: 5909990674817).

Mechanizm działania

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

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

Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania preparatu Botox® są:

Zaburzenia neurologiczne:

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

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:

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

Zaburzenia skóry i jej przydatków:

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek u osób dorosłych, gdy ich nasilenie ma istotny wpływ psychologiczny na pacjenta:

- zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładzizny czoła),
- zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki"),
- leczone jednocześnie zmarszczki typu „kurze łapki" o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu oraz zmarszczki gładzizny czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi.

Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze

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

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

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

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

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

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

Przeciwwskazania

Botox® jest przeciwwskazany:

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

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

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

dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane klasyfikowane jako mające związek z podaniem produktu leczniczego Botox® obserwowano u 35% pacjentów z kurczem powiek (blefarospazm), u 28% pacjentów z dystonią szyjną, u 17% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, u 11% pacjentów z nadpotliwością pach, u 16% pacjentów z ogniskową spastycznością górnej kończyny powiązanej z udarem oraz u 15% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny dolnej powiązanej z udarem. W badaniach klinicznych dotyczących przewlekłej migreny częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 11% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych nad idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza moczowego częstość występowania wyniosła 26% podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 22% podczas drugiej terapii. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania tego produktu w przypadkach nietrzymania moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza działania

niepożądane obserwowano u 32% pacjentów podczas pierwszej terapii ze spadkiem do 18% podczas drugiej terapii.

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

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

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

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

Ogniskowe przykurcze stawu skokowego u pacjentów dorosłych po udarze

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

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

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

Nie obserwowano zmian ogólnego profilu bezpieczeństwa w przypadku kolejnych podań.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W niniejszej analizie zaplanowano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii toksyną botulinową typu A, a także jakości życia pacjentów. Uwzględniono następujące punkty końcowe:

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

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy HTA, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Dysport® (toksyna botulinowa typu A) w populacji dorosłych pacjentów z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2), a także ocena aspektów ekonomicznych (efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcome*, *study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z poudarową spastycznością kończyny dolnej w zakresie stawu skokowego w stopniu umiarkowanym lub wyższym (wynik w zmodyfikowanej skali Ashwortha - MAS ≥ 2).
Interwencja (I)	Toksyna botulinowa typu A (preparat Dysport®)
Komparatory (C)	• Toksyna botulinowa typu A (preparat Botox®).
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • ocena funkcji mięśni objętych spastycznością; • ocena sprawności i funkcjonowania w życiu codziennym; • całościowa ocena skuteczności terapii wykonana przez chorego/opiekuna/lekarza; • ocena zakresu ruchu czynnego i biernego; • analiza chodu; • ocena natężenia bólu. W zakresie bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane ogółem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • poważne zdarzenia niepożądane; • poszczególne zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria oceny - indeks Barthel. 11
Tab. 2. Zapadalność na udar mózgu - dane rejestrowe. 15
Tab. 3. Rozpowszechnienie udarów mózgu w Polsce - dane WHO. 16
Tab. 4. Śmiertelność spowodowana udarami mózgu - dane rejestrowe. 17
Tab. 5. Rejestr Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu - szczegółowe dane. 17
Tab. 6. Hospitalizacje z powodu udaru mózgu zakończone zgonami - statystyki JGP z 2015 roku. 18
Tab. 7. Częstość występowania spastyczności kończyny dolnej po udarze. 19
Tab. 8. Częstość występowania spastyczności po udarze o stopniu nasilenia ≥2 pkt. w skali MAS. 19
Tab. 9. Wartość wskaźnika DALY dla udaru mózgu z podziałem na poszczególne regiony Europy. 21
Tab. 10. Wartość wskaźnika DALY dla udaru mózgu wg WHO. 21
Tab. 11. Schemat leczenia spastyczności. 22
Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – leczenie spastyczności poudarowej kończyny dolnej. 24
Tab. 13. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 31
Tab. 14. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 32
Tab. 15. Sposób przygotowania produktu Dysport do wstrzyknięcia. 33
Tab. 16. Dawkowanie preparatu Dysport. 33
Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania. 36
Tab. 18. Wnioskowane wskazanie. 37
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące preparatu Dysport. 39
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Dysport 41
Tab. 21. Zestawienie wybranych komparatorów. 43
Tab. 22. Refundowany w analizowanym wskazaniu preparat Botox. 44
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 52

Bibliografia

AAN 2016 Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. 10.1212/WNL.0000000000002560; ahead of print April 18, 2016.

AHA/ASA 2016 Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research Stroke. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016 Jun;47(6):e98-e169.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.

Ashworth 1964 Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 1964; 192 (0031-6518): 540-542.

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

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

Bohannon 1986 Bohannon RW, Smith MB. Interrater of a modified Ashworth Scale of muscle spasticity. Phys Ther 1986; 67: 206-207.

BPWG 2015 Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, Kirton A, Rumney PG, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. Int J Stroke. 2016 Jun;11(4):459-84.

Brola 1997 Brola W, Czernicki J, Węgrzyn W. Ocena porównawcza wskaźnika Barthel przez lekarza i fizjoterapeutę u pacjentów po udarze mózgu. Postępy Rehabilitacji. 1997,5,29-36.

Busner 2007 Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry (Edgmont). 2007;4(7):28-37.

Carr 2010 Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010 Jun 18;10:46. doi: 10.1186/1471-2377-10-46.

ChPL Botox Charakterystyka Produkty /leczniczego Botox dostępna za pośrednictwem strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i biobójczych. Dostęp online: 2017.03.27, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166

ChPL Dysport Charakterystyka Produkty /leczniczego Dysport dostępna za pośrednictwem strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i biobójczych. Dostęp online: 2017.03.27, http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20155.

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

DGN 2009 Prof. Dr. Joachim Liepert, Allensbach (Federführend), KAPITEL: Rehabilitation, Therapie des spastischen Syndroms, AWMF-Registernummer: 030/078, wrzesień 2012.

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

Dysport AOTMiT AWA 2013 Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją Leku Dysport (toksyna botulinowa typ A do wstrzykiwań) we wskazaniu: leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: I63; I61; I69). Analiza weryfikacyjna. 23 sierpnia 2013.

Earl 2013 Earl N, James L, Shi G, Demos G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA in Lower Limb Spasticity: Safety results from a pooled analysis. PM&R , Volume 5, Issue 9, S253.

Endicott 1976 Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Arch Gen Psychiatry. 1976.

ESO 2008 European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organization (ESO). Cerebrovascular Diseases, 2008; 25: 457-507.

EU konsensus 2009 Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European Consensus Table On The Use Of Botulinum Toxin Type A In Adult Spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.

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

Feigin 2016 Feigin, Valery L et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet Neurology, Volume 15, Issue 9, 913-924.

GBD 2013 GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet. 2015. Vol. 386, no. 10009, p. 2145-2191.

GUS 2014 Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Warszawa 2016. Dostęp online: 2017.03.21, http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html

GUS 2015 Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2015. Warszawa 2015. Dostęp online: 2017.03.21, http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html.

HQO 2015 Quality-Based Procedures: Clinical Handbook for Stroke (Acute and Postacute). Health Quality Ontario and Ministry of Health and Long-Term Care. December 2015 (Revised, originally published February 2015).

IHF 2010 Irish Heart Foundation: Council for Stroke. National Clinical Guidelines and Recommendations for the Care of People with Stroke and Transient Ischaemic Attack. Revised Version. March 2010.

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

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

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

Kjellstrom 2007 Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. Cerebrovasc Dis 2007; 23: 231-241.

Kwah 2012 Kwah LK, Harvey LA, Diong JH, Herbert RD. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study. J Physiother. 2012;58(1):41-7.

Kuklina 2011 Kuklina EV, Tong X, Bansil P, George MG, Callaghan WM. Trends in pregnancy hospitalizations that included a stroke in the United States from 1994 to 2007: reasons for concern? Stroke. 2011 Sep;42(9):2564-70.

Lance 1980 Lance JW (1980) Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds), Spasticity: disordered motor control. Chicago: Year Book Medical Publishers.

Langhorne 2000 Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke. 2000 Jun;31(6):1223-9.

Leathley 2004 Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving 12 months. Clin Rehab 2004; 18: 438-443.

Lundstrom 2008 Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. European Journal of Neurology. 2008; 15 (6):533-539.

Lundstrom 2009 Lundstrom E. Spasticity after first-ever stroke. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 464. Uppsala 2009, p 67.

Lundstrom 2010 Lundstrom E, Smits A, Terent A, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. Journal of Rehabilitation Medicine. 2010; 42 (4):296-301.

Martin 2014 Martin A, Abogunrin S, Kuth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. Neuropsychiatric. Dis. Treat. 2014; 10: 111-122.

MRC 1981 De Jong RN. The neurologic examination. 3rd ed. New York: Hoeber Medical Division, Harper and Row, 1967.

NFZ JPG 2015 Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. Dostęp online: 2017.03.21, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/.

Niewada 2006 Niewada M, Skowrońska M, Ryglewicz D, et al. Acute Ischemic Stroke Care and Outcome in Centers Participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. Stroke 2006; 37: 1837-1843.

Niewada 2013 Niewada M. Szpitalny Rejestr Udarów Mózgu w Polsce - analiza trzech edycji w latach 2001-2008. Ocena charakterystyki, postępowania terapeutycznego oraz rokowania chorych z udarem niedokrwiennym i krwotocznym. Warszawa 2013.

NSF 2010 National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)

Pasternak-Mlądzka 2006 Pasternak-Mlądzka I, i inni, Dobór metod fizjoterapeutycznych i ich skuteczność w uzyskaniu poprawy funkcji ręki spastycznej u pacjentów po udarze mózgu. Rehabilitacja Medyczna, 2006, T 10, nr 3.

Peter 2010 Peter P. Urban, Thomas Wolf, Michael Uebele, et al. Occurence and Clinical Predictors of Spasticity After Ischemic Stroke. Stroke. 2010; 41 (9):2016-2020.

Pittock 2003 Pittock SJ, Moore AP, Hardiman O, Ehler E, Kovac M, Bojakowski J, Al Khawaja I, Brozman M, Kanovský P, Skorometz A, Slawek J, Reichel G, Stenner A, Timerbaeva S, Stelmasiak Z, Zifko UA, Bhakta B, Coxon E. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc Dis. 2003;15(4):289-300.

PTN 2012 Postępowanie w udarze mózgu. Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2012; 46, 1 (supl. 1).

RCP 2009 Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. Royal College of Physicians, 2009.

RCP 2016 Royal College of Physicians National Clinical Guideline for Stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. Fifth Edition 2016.

REFLEX Esquenazi A, Wein T et al. OnabotulinumtoxinA Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. PM&R, Volume 7, Issue 9, S98-S99.

Remesso 2011 Remesso GC, Fukujima MM, Chiappetta AL, Oda AL, Aguiar AS, Oliveira Ade S, do Prado GF. Swallowing disorders after ischemic stroke. Arq Neuropsiquiatr. 2011 Oct;69(5):785-9.

Rozporządzenie MZ 2012 Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Sarti 2003 Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. Stroke. 2003 Aug;34(8):1833-40.

Schinwelski 2015 Schinwelski M., Sławek J. Częstość występowania spastyczności po udarze mózgu (abstrakt). VI Zjazd Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i II Zjazd Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń ruchowych. Warszawa, 8-10 października 2015 r.

Schinwelski 2016 Schinwelski M., Sitek E., Sławek J. Prevalence of post-stroke spasticity in Poland and its impact on activities of daily living and quality of life in one-year follow-up European Journal of Neurology 2016 23 SUPPL. 2 (758)

SFNZ 2010 New Zealand Clinical Guidelines for Stroke Mangement 2010. Dostęp online: 2017.03.24, http://www.stroke.org.nz/resources/NZClinicalGuidelinesStrokeManagement2010ActiveContents.pdf.

SIGN 2010 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning A national clinical guideline. June 2010.

Sławek 2010 Sławek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Koziorowski D, Potulska-Chromik A, Rudzińska M. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. Neurologia i Neurochirurgia Polska, vol. 44, 2010, s. 43-64.

Sławek 2016 Sławek J, et al. Leczenie toksyną botulinową spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu - rekomendacje Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów. Polski Przegląd Neurologiczny 12, 65-79 (2016).

Słowik 2007 Słowik A, Turaj W, Zwolińska G, Róg T, Dziedzic T, et al. Stroke attack rates and case fatality in the Krakow Stroke Registry. Częstość występowania i śmiertelność z powodu udaru mózgu w Krakowskim Rejestrze Udarowym. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2007; 41, 4: 291-295.

Sommerfeld 2004 Sommerfeld DK, Eek E, Svensson A-K, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. Stroke. 2004;35:134-139.

SRK AOTMiT Dysport 2009 Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A w spastyczności kończyny górnej po udarze. Dostęp online: 2017.03.23, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_23_07_2009_toksyna_botulinowa_Botox_Dysport.pdf

Szczeklik 2016 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.

Szczudlik 2008 Szczudlik A [red.] Postępowanie w udarze mózgu, Neurol Neurochir Pol 2008; 42 (supl. 3).

Truelsen 2009 Truelsen T, Piechowski-Jóźwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. Eur J Neurol. 2006 Jun;13(6):581-98.

Urban 2010 Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010;41:2016-2020.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

VA/DoD 2010 VA/DoD clinical practice guideline for the maganement of stroke rehabilitation. Version 2.0 2010. Dostęp online: 2017.03.23, http://www.healthquality.va.gov/stroke/stroke_full_221.pdf.

Watkins 2002 Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002;16(5):515-22.

Wawrzyńczyk 2011 Wawrzyńczyk M, Pierzchała K, Braczkowska B, Mańka-Gaca I, et al. Estimates of stroke incidence and case fatality in Zabrze, 2005-2006. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności w udarze mózgu w populacji mieszkańców Zabrza w latach 2005-2006. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 1: 3-10.

Welmer 2006 Welmer AK, von Arbin MH, Holmqvist LW, et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. Cerebrovasc Dis 2006; 21: 247-253.

Wewers 1990 Wewers ME & Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. Research in Nursing and Health 1990, 13, 227-236.

WHO 2000 World Health Organization. The World Health Report. WHO 2000.

WHO DALY 2015 World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: 2017.03.27, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.

Wilczewska 2010 Wilczewska L, Stawek J, Skrzypek-Czerko M. Problemy pielęgnacyjne w opiece nad chorym ze spastycznością. Problemy Pielęgniarstwa 2010; 18 (3): 363-367.

Wissel 2009 Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et. al. European Consensus Table On The Use Of Botulinum Toxin Type A In Adult Spasticity. J Rehabil Med 2009; 41: 13-25.

Wissel 2010 Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: A prospective, observational trial. Journal of Neurology 2010;257:1067-1072.