A. Závěrečná zpráva o plnění projektu a dosažených výsledcích

Projekt Zhodnocení účinnosti nákladné léčby vzácných autoimunitních nervosvalových onemocnění

IČP 29/13/NAP, č. j. 20854/2013/OZS

Obsah

1 Úvod ... 3

2 Cíle a výstupy projektu ... 3

2.1 Přehled hlavních cílů projektu ... 3

2.2 Shrnutí hlavních výstupů projektu ... 3

3 Přehled použitých zkratek ... 3

4 Odborná východiska ... 4

4.1 Klinické charakteristiky vzácných onemocnění skupiny AINSO ... 4

4.1.1 Guillain-Barréův syndrom (GBS) ... 4

4.1.2 Multifokální motorická neuropatie (MMN) ... 4

4.1.3 Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) ... 4

4.2 Současný stav organizace péče o nervosvalová onemocnění v ČR ... 5

4.3 Zahraniční vědecké důkazy dokládající účinnost specifické léčby a její centralizace ... 5

4.4 Klinický standard pro léčbu vybraných nervosvalových onemocnění a principy jeho implementace .. 6

5 Potřeba a zajištění systematického sběru klinicky relevantních dat ... 7

5.1 Výsledky předchozích projektů dokládajících potřebu a úskalí sběru klinicky relevantních dat ... 7

5.2 Incidence a prevalence jednotlivých onemocnění a jejich dopad na časovou dostupnost výsledků sbíraných prospektivně ... 7

5.2.1 Možnosti zjišťování incidence a prevalence ... 7

5.2.2 Dopad nízkého počtu případů na výsledky projektu ... 7

5.2.3 Dotazníkové šetření ... 8

5.2.4 Informace z literárních zdrojů ... 8

5.2.5 Statistiky zaměřené na incidenci z dat ÚZIS ČR ... 9

5.2.6 Statistiky zaměřené na incidenci a prevalenci z výkazů pro zdravotní pojišťovny ... 9

5.3 Využití „administrativních“ dat pro další statistické analýzy ... 10

5.3.1 GBS ... 10

5.3.2 MMN a CIDP ... 10

5.4 Popis způsobu prospektivního sběru dat s využitím Registru AINSO ... 11

5.4.1 Procesní orientace sběru dat ... 11
5.4.2 Struktura sbíraných dat ... 13
5.4.3 Vliv navržených ukazatelů pro vyhodnocení na sběr dat ... 14
5.4.4 Zabezpečení dat ... 14
5.4.5 Kompletnost, kvalita a kontrola dat ... 15
5.4.6 Komunikace a podpora pracovníků pořizujících data ... 15
5.4.7 Dostupnost sbíraných dat ... 15
6 Přehled výsledků projektu ... 16
6.1 Systematicky zpracované vědecké důkazy o kvalitě a efektivitě péče ... 16
6.1.1 Klasifikace vydaných doporučení ... 16
6.1.2 Přehled klíčových doporučení ... 17
6.2 Klíčová doporučení, která mají přímý vztah k úkolům projektu ... 18
6.3 Implementace KS AINSO do klinické praxe ... 18
6.4 Statistické důkazy o účinnosti nákladné péče o pacienty s AINSO ... 18
6.5 Vědecké důkazy o efektu centralizace této péče ... 20
6.6 Ekonomické parametry péče ... 20
7 Odborné zdroje ... 21
7.1 Odborné literární odkazy ... 21
7.2 Randomizované kontrolované studie ... 21
7.3 Další studie ... 23
7.4 Standardy a přehledy ... 24
7.5 Odborné literární odkazy prací autorů klinického standardu ... 26
8 Přehled tabulek a obrázků ... 27
9 Přehled příloh ... 28

1 Úvod

Zavedením Klinického standardu[1] pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou (dále jen KS AINSO, viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*) do praxe, včetně monitorování způsobu a účinnosti léčby s využitím registru, dochází ke zvýšení kvality a efektivity péče o pacienty s vybranými vzácnými onemocněními a tedy i k adekvátnímu a efektivnímu vynakládání finančních prostředků.

2 Cíle a výstupy projektu

2.1 Přehled hlavních cílů projektu

Cílem projektu je optimální nastavení způsobu léčby, která vychází ze zahraničních zdrojů EBM a bude přitom respektovat místní podmínky (podmínky českého zdravotnictví). Pokud výsledek potvrdí předpoklad, že jedním z hlavních požadavků na péči o pacienty s AINSO je centralizace této péče, získají Ministerstvo zdravotnictví a zdravotní pojišťovny vědecké důkazy o potřebě této organizační změny.

Vytvoření Registru AINSO přispívá ke sběru relevantních klinických i ekonomických dat, podporuje zavedení KS AINSO do praxe a umožňuje průběžné vyhodnocovat nejen efektivitu léčby, ale prostřednictvím tzv. procesních ukazatelů také sledovat míru dodržování klíčových doporučení KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1*)*.

2.2 Shrnutí hlavních výstupů projektu

- Zavedení kontinuálního monitorování kvality a efektivity péče u pacientů s vybranými AINSO (vzácná onemocnění léčená v neuromuskulárních centrech),
- Vědecké důkazy o účinnosti nákladné péče poskytované pacientům s AINSO,
- Vědecké důkazy o efektu centralizace této péče,
- Zvýšení kvality a efektivity péče o pacienty s AINSO v reálné klinické praxi.

Více viz *KAP.* 6 *PŘEHLED VÝSLEDKŮ PROJEKTU, STR. 16*.

3 Přehled použitých zkratek

AIDP	Akutní demyelinizační zánětlivé neuropatie
AINSO	Autoimunitní nervosvalová onemocnění
CIDP	Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
ČNS ČLS JEP	Česká neurologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
EBM	Evidence Based Medicine (medicína založená na důkazech)
EFNS	The European Federation of Neurological Societies (Evropská federace neurologických společností)
GBS	Guillainův-Barréův syndrom
Ig	Imunoglobulin
IVIG	Intravenózní lidský imunoglobulin
KS	Klinický standard
MFS	Miller Fisherův syndrom (forma GBS)
MMN	Multifokální motorická neuropatie
NK	Neurologická klinika
NRC	Národní referenční centrum[2]
RCT	Randomized controlled trial (randomizovaná kontrolovaná studie)
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VPF	Výměnná plazmaferéza
ZUP	Zvlášť účtovaný zdravotnický prostředek

[1] Pojem Klinický standard je zde používán ve smyslu klinického doporučeného postupu obohaceného o celou řadu „technických“ prvků umožňujících vyhodnocovat kvalitu péče i zdrojů spotřebovaných při jejím poskytování (více viz *PROJEKT IGA MZČR_VES 2009, „VÝZKUM METOD STANDARDIZACE ZDRAVOTNÍ PÉČE ZAMĚŘENÝ NA VÝVOJ NÁRODNÍ SADY STANDARDŮ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB“, NS 10650-3/2009 [1]*).

[2] Národní referenční centrum bylo založeno dne 2. 9. 2003 všemi zdravotní pojišťovny v České republice a Sdružením soukromých nemocnic České republiky. Později přistoupily Asociace nemocnic ČR, Sdružení ambulantních specialistů a Asociace krajských nemocnic. Bližší informace o organizaci viz *HTTP://WWW.NRC.CZ/O-NRC/ZAKLADNI-INFORMACE*.

4 Odborná východiska

4.1 Klinické charakteristiky vzácných onemocnění skupiny AINSO

Zde uvádíme stručný přehled těchto charakteristik, jejich detailní popis v souvislostech s doporučeními o léčbě naleznete v KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*).

4.1.1 Guillain-Barréův syndrom (GBS)

GBS je akutní zánětlivé onemocnění periferní nervové soustavy autoimunitní etiologie (akutní polyradikuloneuritida), manifestující se rychlým rozvojem motorických, senzitivních a autonomních příznaků, které začínají zpravidla akrálně, šíří se proximálně a mají téměř symetrické stranové postižení. Rozvoj trvá 2 a maximálně až 4 týdny, pak následuje stacionární období trvající další 2-4 týdny a pak dochází k postupné regresi postižení. Průběh je monofázický a recidivy se vyskytují ve 3-5 % případů.

Rychlá a přesná diagnostika GBS je vzhledem k akutnímu rozvoji příznaků a úzkému časovému oknu, umožňujícímu ovlivnit průběh choroby, klíčová. Diagnostika GBS je založena na klinickém nálezu (s progresí příznaků maximálně do 4 týdnů od vzniku), nálezu likvorologickém (proteinocytologická disociace) a elektrofyziologických kritériích (odpovídajících známkám disperzní demyelinizace u nejčastější formy – akutní demyelinizační zánětlivé neuropatie – AIDP).

Existují jediné dva imunomodulační léčebné postupy, jejichž efekt u GBS byl prokázán pomocí RCT a je považován za ekvivalentní: VPF a IVIG. Neexistuje shoda v optimální dávce a délce aplikace těchto postupů ani vhodnosti jejich kombinace. Není dosud prokázáno, zda pacienti s lehkou formou GBS (chodící) či pacienti s MFS mají být léčeni IVIG. Mortalitu a morbiditu zásadně ovlivňuje symptomatická a intenzivistická léčba včetně umělé plicní ventilace.

4.1.2 Multifokální motorická neuropatie (MMN)

MMN je chronické, pozvolna progredující onemocnění periferní nervové soustavy autoimunitní etiologie, manifestující se téměř výlučně motorickým asymetrickým deficitem, obvykle s akrálním maximem, a typickým elektrofyziologickým nálezem vícečetných parciálních bloků vedení motorických nervů. Diagnóza je založena na klinických, laboratorních a elektrofyziologických kritériích. Mezi klinická kritéria patří pomalu progredující, asymetrická, převážně distální svalová slabost v distribuci alespoň dvou periferních nervů, bez známek postižení centrálního motoneuronu a poruchy citlivosti. Z laboratorních kritérií je významné zejména zvýšení titru protilátek proti GM1 IgM. Léčba IVIG je jediným léčebným postupem, jehož efekt byl prokázán pomocí RCT, a je jednoznačným lékem první volby. Pouze v případě jeho nedostatečného efektu je možné zvážit adjuvantní léčby dalšími imunomodulancii v kombinaci s IVIG (cyklofosfamid, cyklosporin, azathioprin, interferon beta 1a, rituximab).

4.1.3 Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP)

CIDP je chronicko-progresivní či relabující onemocnění periferní nervové soustavy autoimunitní etiologie, manifestující se motorickým a/nebo senzitivním deficitem na více než jedné končetině, progredující nebo relabující po dobu více než 2 měsíců a vyžadující obvykle dlouhodobou imunomodulační léčbu.

Diagnostická kritéria vyžadují ke stanovení diagnózy jisté CIDP splnění klinických a elektrofyziologických (prokazujících známky multifokální demyelinizace), případně podpůrných kritérií (likvorových, zobrazovacích, histopatologických a reakce na imunomodulační léčbu). Kromě typické formy CIDP představující 2/3 případů, existují i atypické formy, z nichž nejčastější je Lewis-Sumnerův syndrom.

Existují tři imunomodulační léčebné postupy, jejichž efekt u CIDP je považován za ekvivalentní: glukokortikoidy (perorální prednizon, prednizolon nebo intravenózní metylprednizolon), VPF a IVIG. Kromě těchto tří základních léčebných modalit se v léčbě CIDP používá řada imunosupresiv a imunomodulancií (cyklosporin, azathioprin, methotrexat, mykofenolat mofetil, cyklofosfamid, interferon beta 1a, monoklonální protilátky alemuzumab, rituximab a etanercept), jejichž efekt nebyl prokázán pomocí RCT. Jsou doporučovány v případě, že odpověď na iniciální léčbu je neadekvátní, není tolerována nebo udržovací dávky jsou vysoké, a to obvykle v kombinaci se základní léčbou.

4.2 Současný stav organizace péče o nervosvalová onemocnění v ČR

Významný pokrok v diagnostice a terapii nervosvalových chorob je v několika posledních letech umožněn využitím nových poznatků zejména v molekulární biologii, genetice, imunologii a elektrofyziologii. Prognóza nervosvalových chorob se významně zlepšila včasnou diagnostikou a efektivní farmakoterapií.

Základní diagnostická a léčebná péče může být realizována mimo specializovaná centra, diagnostika nervosvalových onemocnění však vyžaduje často nejen složitější diferenciálně diagnostickou úvahu, ale i zavedení individuálních léčebných postupů s prevencí nežádoucích účinků. To je dosažitelné pouze na pracovištích, která mají dostatečné klinické zkušenosti s velkými soubory pacientů a s dostupností potřebných vyšetřovacích metod.

V řadě zemí proto vznikají specializovaná pracoviště, která se zabývají diagnostikou a léčbou nervosvalových chorob. Tato pracoviště využívají koncentrace personálního a přístrojového potenciálu ke zvýšení odborné úrovně poskytované péče při snížení ekonomických nákladů.

Na základě iniciativy Neuromuskulární sekce ČNS ČLS JEP byly formulovány „Podmínky pro vznik center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění“, které byly schváleny výborem ČNS ČLS JEP dne 19. června 2009 a na jejichž základě vznikla v ČR síť těchto center. Statut center byl inovován a následně schválen výborem ČNS 17. 9. 2010. V současnosti splnilo v ČR podmínky vzniku neuromuskulárního centra a odpovídající péči poskytuje celkem 9 neurologických pracovišť:

- NK FN Motol, Praha
- NK VFN Praha
- NK FTN Praha
- NK FN Plzeň
- Krajská nemocnice Pardubice
- NK FN Ostrava
- NK FN Brno
- NK FN Olomouc
- NK FN Hradec Králové

Záměrem Neuromuskulární sekce ČNS ČLS JEP je soustřeďovat v těchto centrech vysoce specializovanou a nákladnou péči o pacienty s neuromuskulárními onemocněními, v současnosti pak zejména organizaci registrů vzácných nervosvalových onemocnění splňujících vesměs kritéria „orphan diseases“ a léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění intravenózním lidským imunoglobulinem a výměnnou plazmaferézou, případně dalšími léčebnými postupy.

Přes vytvoření této sítě neuromuskulárních center jsou i nadále poměrně vysoké počty pacientů s těmito vzácnými onemocněními léčeni na dalších pracovištích, která nesplňují kvalifikační a technické požadavky popsané v KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*). V rámci tohoto projektu jsme se snažili, s využitím dostupných zdrojů, vyhodnotit míru centralizace péče a doložit na základě konkrétních ukazatelů příznivý vliv centralizace.

4.3 Zahraniční vědecké důkazy dokládající účinnost specifické léčby a její centralizace

Účinnost specifické imunomodulační léčby autoimunitních nervosvalových onemocnění byla prokázána řadou randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), které jsou v současnosti považovány za standard medicíny založené na důkazech („evidence based medicine“ – EBM), a následně jsou výsledky těchto studií implementovány do mezinárodních i národních klinických standardů a doporučení (včetně KS AINSO). V současnosti existuje jednoznačný průkaz efektivity léčby intravenózním lidským imunoglobulinem (IVIG) a výměnnou plazmaferézou (VPF) u GBS (IVIG a VPF), MMN (IVIG) a CIDP (IVIG a VPF). Systematický přehled klíčových doporučení s klasifikací zaměřenou na sílu a kvalitu vědeckých důkazů naleznete v KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*).

4.4 Klinický standard pro léčbu vybraných nervosvalových onemocnění a principy jeho implementace

KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*) byl vyvinut pracovní skupinou ČNS doplněnou o revmatologa a oponovaný klinickým imunologem a specialistou pro výměnnou plazmaferézu. Hlavní doporučení byla adaptována z klíčových mezinárodních doporučení, vytvořených Evropskou federací neurologických společností a The Peripheral Nerve Society (Elovaara et al., 2008, Hughes et al., 2006, van Shaik et al., 2006). Síla průkazu jednotlivých doporučení byla klasifikována podle systému EFNS (Brainin a spol., 2004). Doporučení byla uspořádána odděleně pro vybraná autoimunitní onemocnění: Guillainův-Barrého syndrom, chronickou zánětlivou demyelinizační polyneuropatii, multifokální motorickou neuropatii, polymyozitidu/dermatomyozitidu a myasthenia gravis. Klinický standard obsahuje rovněž definici celého procesu léčby vybraných autoimunitních nervosvalových onemocnění včetně diagnostiky těchto onemocnění, technických a personálních požadavků a hodnocení efektu léčby.

Předpokládaným efektem KS AINSO je cílenější a efektivnější použití nákladných a potenciálně rizikových léčebných postupů (IVIG a VPF), které povede ke snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života nemocných s autoimunitními nervosvalovými onemocněními.

K dosažení tohoto cíle přispívá KS AINSO:

- sjednocením diagnostiky vzácných autoimunitních nervosvalových onemocnění,
- sjednocením indikačních kritérií použití IVIG a VPF,
- koncentrací použití léčby IVIG a VPF na pracoviště s vyhovujícími technickými a personálními předpoklady,
- stanovením pravidel sledování efektivity použití IVIG a VPF,
- vytvořením odborné normy, která bude základem pro získání úhrady této nákladné péče,
- spolu se zavedením Registru AINSO vytvořením nástroje pro kontinuální sledování míry dodržování klíčových doporučení a vyhodnocování účinnosti péče (léčby).

Aby bylo dosaženo hlavního cíle standardizace, to je zvyšování kvality a efektivity péče, je třeba klinické standardy „uvést v život“. Znamená to vyškolení zdravotnických profesionálů, zavedení potřebné zdravotnické dokumentace a zavedení systému sledování míry naplnění standardu s využitím procesních ukazatelů a výsledků péče s využitím výsledkových ukazatelů. Významným nástrojem implementace KS AINSO do klinické praxe jsou zaváděné registry autoimunitních nervosvalových onemocnění.

5 Potřeba a zajištění systematického sběru klinicky relevantních dat

Pro vyhodnocování klíčových parametrů péče a účinku vydaných a aplikovaných doporučení je nezbytné systematicky sbírat potřebná data. Můžeme pracovat se dvěma hlavními skupinami dat:

1. S daty „**administrativními**“, což jsou data sbíraná celonárodně v jednotných rozhraních a metodikách pro nějaké jiné účely. Příkladem jsou výkazy péče pro zdravotní pojišťovny nebo statistické výkazy pro ÚZIS ČR (např. Národní registr hospitalizovaných). Tato data jsou dostupná celonárodně v historicky dlouhých časových řadách, jejich získání je velmi levné, jsou ale málo klinicky specifická. Na druhé straně ale nesou určité informace ekonomické povahy.
2. Daty „**klinicky relevantními**“, což jsou data sbíraná prospektivně na základě rozhraní a metodik, které jsou vytvářeny konkrétně pro daný problém. Jejich výhodou je vysoká klinická specifičnost a přesnost, nevýhodou jsou vysoká pracnost a náklady na jejich pořízení a nedostupnost informací z minulosti.

5.1 Výsledky předchozích projektů dokládajících potřebu a úskalí sběru klinicky relevantních dat

Výše uvedený problém byl podrobně rozebírán a popsán v rámci Projektu IGA MZČR_VES 2009, „Výzkum metod standardizace zdravotní péče zaměřený na vývoj národní sady standardů zdravotních služeb“ (NS 10650-3/2009), na kterém se podíleli i někteří řešitelé tohoto projektu.

Řešiteli projektu byli Národní referenční centrum a Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity Brno. Kompletní zpráva je dostupná na webových stránkách NRC - Registr Národní sady klinických standardů zdravotních služeb (https://kvalita.nrc.cz/standardy/). Jedním z výstupu projektu je testování použitelnosti a přínosu různých datových zdrojů pro účely vyhodnocování účinnosti klinických standardů a doporučení k systematickému zavádění prospektivního sběru dat navrženého podle konkrétních potřeb dané klinické problematiky.

5.2 Incidence a prevalence jednotlivých onemocnění a jejich dopad na časovou dostupnost výsledků sbíraných prospektivně

5.2.1 Možnosti zjišťování incidence a prevalence

Vzhledem k tomu, že pracujeme s kategorií vzácných onemocnění s nízkou incidencí i prevalencí, existují reálné problémy se získáním dostatečných objemů dat pro statistická zpracování. Až dosud nebyl prováděn žádný celonárodní systematický sběr takových dat. Teprve v rámci tohoto projektu zavádíme systematická prospektivní opatření k takovému sběru a to prostřednictví Registru AINSO. Pro získání alespoň přibližných údajů o incidenci jsme proto použili literární údaje, ze kterých jsme aproximovali údaje pro Českou republiku a dále jsme použili dostupná „administrativní“ zdravotních pojišťoven, která jsou sbírána dlouhodobě a celoplošně v celé České republice, čekáme na dodání dat ÚZIS ČR. Výhody a nevýhody (nedostatky) použití těchto dat jsme již popsali na začátku této kapitoly a při interpretaci zjištěných výsledků tedy bereme tato omezení v úvahu. Tam, kde jsme potřebná data získali, použili jsme je také k aproximaci nákladů (viz dále).

5.2.2 Dopad nízkého počtu případů na výsledky projektu

Hodnoty incidence, které jsme z různých zdrojů zjistili, jsou velmi nízké a navíc mohou být i poněkud nadhodnocené v důsledku nejisté kvality vykazování příslušných diagnóz. Tato skutečnost dokládá, že statisticky validní doklady o účinnosti léčby můžeme poskytovat až systematickým cíleným sledováním za delší období (časové řady, řádově roky). Dokladem o této zkušenosti je mimo jiné i publikace nizozemských autorů[3], jejichž projekt přestavoval sběr klinických dat v časovém okně 4 – 8 let. V rámci našeho projektu jsme proto byli schopni provést validní statistické zpracování u diagnózy GBS a základní vyhodnocení u diagnózy MMN. U diagnózy CIDP, která je léčena jiným způsobem a především ambulantně, bude třeba delší doby pro získání validních údajů. U MMN je sice literárně popsaná incidence ještě nižší než u CIDP, podařilo se nám ale sebrat větší podíl údajů retrospektivně díky dostupnosti historických klinických údajů ve zdravotnické dokumentaci některých center.

[3] Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal neuropathy: long term clinical and electrophysiological assessment of intravenous imunoglobulin maintenance treatment. Brain 2002;125(Pt 8):1875-86.

5.2.3 Dotazníkové šetření

Začátkem roku 2013 jsme provedli dotazníkové šetření zaměřené na zjištění incidence vybraných autoimunitních onemocnění v ČR v roce 2012. Oslovena byla neuromuskulární centra. Šetření bylo zaměřeno, kromě na GBS (G61.0), MMN a CIDP (G61.8), kterých se tento projekt týká, také na diagnózy MG (G70.0), DM (M33.1) a PM (M33.2), které dále neuvádíme.

Tab. 1 Přehled výsledků dotazníkového šetření hospitalizací pro vybrané AINSO v ČR (2012)

Pracoviště	GBS	MMN	CIDP
FN Brno	16	2	3
FN Hradec Králové	7	3	0
FN Motol	5	0	8
FN Olomouc	6	1	2
FN Ostrava	19	0	3
FN Plzeň	7	2	1
Krajská nemocnice Pardubice	13	0	2
Thomayerova nemocnice	4	2	2
VFN Praha	1	0	5
Celkem	**78**	**10**	**26**

Dle našich poznatků nebyly odpovědi respondentů zcela úplné, proto se domníváme, že takto zjištěné údaje mohou být zčásti podhodnocené. Počty případů hospitalizace nereprezentují přesně hodnoty incidence. Více se těmto hodnotám blíží akutní případy GBS, méně chronická onemocnění MMN a CIDP, která se mohou v rámci jednoho roku u jednoho pacienta opakovat.

5.2.4 Informace z literárních zdrojů

Z odborných zdrojů vyplývají následující hodnoty incidence a prevalence a z nich odvozené odhady počtu případů v ČR:

Tab. 2 Incidence a prevalence u vybraných AINSO a odhad počtu případů v ČR

Diagnóza	Hodnoty incidence a prevalence na 100 tis. obyvatel	Zdroj	Odhad počtu případů v ČR
GBS	0,6-3,4 případy	Burke JP, Melton LJ. Epidemiologic approaches to peripheral neuropaty. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 1181-1190.	63 - 357
CIDP	Incidence 0,15	Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(5): 677–680.	16
	Prevalence 1,24* – 8,9**	* Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(5): 677–680. ** Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology 2009;73:39–45.	130 - 936
MMN	Incidence 1,0 – 2,0	Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol 2001; 115: 4-18.)	105 - 210
	Prevalence 0,6	Vlam et al. J Clin. Immunol.	63

5.2.5 Statistiky zaměřené na incidenci z dat ÚZIS ČR

Pro odhad incidence jsou vhodná data z Národního registru hospitalizovaných ÚZIS ČR. Vyžádali jsme si výkazy, u kterých byla na pozici hlavní, nebo vedlejší diagnózy zaznamenána některá ze dvou diagnóz (G61.0 - GBS, G61.8 MMN nebo CIDP). Tato data do dne odevzdání závěrečné zprávy nejsou k dispozici, jejich zpracování jsme schopni dodat v pozdějším termínu.

Bohužel podle klasifikace MKN-10 není možné z těchto záznamů rozlišit dvě nemoci – MMN a CIDP. U GBS, které je akutním onemocněním, je možné považovat počet záznamů s rozdílným rodným číslem prakticky za hodnotu incidence. U skupiny chronických onemocnění MMN a CIDP lze také počet záznamů s rozdílným rodným číslem považovat za hodnotu incidence, ale s nižší přesností, protože celá řada pacientů je léčena dlouhodobě (více let mimo časové okno, pro které máme data) a ne vždy v rámci hospitalizací. Dá se tady říci, že hodnoty mohou být nadhodnocené a blížit se spíše prevalenci. Přesné vyhodnocení incidence a ev. i prevalence tak bude možné zajistit až po spolehlivém zavedení systematického sběru dat s využitím Registru AINSO.

5.2.6 Statistiky zaměřené na incidenci a prevalenci z výkazů pro zdravotní pojišťovny

Pro tato šetření jsme použili dva datové zdroje:

1. Historická data z NRC získaná v rámci předchozího grantu IGA (viz *KAP. 5.1 VÝSLEDKY PŘEDCHOZÍCH PROJEKTŮ DOKLÁDAJÍCÍCH POTŘEBU A ÚSKALÍ SBĚRU KLINICKY RELEVANTNÍCH DAT, STR. 7*)
2. Vzorky aktuálních dat z nemocnic, které byly ochotné a schopné dle našeho zadání data poskytnout.

5.2.6.1 Zpracování historických dat zdravotních pojišťoven

Podrobné výstupy z tohoto zpracování jsou dostupné v *PŘÍLOZE 2 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ VÝKAZŮ PRO ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY*. Zde uvádíme vybrané údaje, ze kterých můžeme odvozovat míru výskytu těchto vzácných onemocnění v České republice. Co se týče odhadu incidence, platí totéž, co jsme uvedli v předchozím odstavci u dat ze zdrojů ÚZIS ČR.

Počty vykázaných případů akutní hospitalizace pro diagnózu GBS byly (v letech 2011 a 2012) **250 a 253 případů u 170 a 174 pacientů za celou Českou republiku**. Tyto hodnoty jsou uvnitř rozmezí uváděných v literatuře jako incidence.

U skupiny diagnóz MMN a CIDP jsme zjistili ve stejných letech hodnoty **131 a 172 případů hospitalizace u 66 a 92 pacientů za celou Českou republiku**. Vzhledem k tomu, že CIDP je převážně léčeno ambulantně a výjimečně při hospitalizaci, lze vztahovat výše uvedené údaje prakticky jenom k diagnóze MMN. I zde může být určitý podíl falešně pozitivních záznamů. Onemocnění jsou chronická a pacienti jsou běžně hospitalizováni opakovaně v průběhu více let. Zde nám hodnoty vycházejí mírně nižší, než jsou hodnoty literární (viz *KAP. 5.2.4 INFORMACE Z LITERÁRNÍCH ZDROJŮ, STR. 8*), což je poněkud v rozporu s předpokladem o příměsi případů pacientů z minulých let. Důvodem může být diagnostická nejistota u méně manifestních forem onemocnění. Nárůst případů hospitalizace v roce 2011 oproti předchozím letům interpretujeme jako důsledek zavedení KS AINSO do klinické praxe.

Přes určitá omezení přesnosti těchto kalkulací není zpochybněn závěr, že počty případů s těmito diagnózami jsou velmi nízké a pro přesnější statistická zpracování je třeba zajistit dlouhodobý, systematický a prospektivní sběr klinicky relevantních údajů (viz odkaz na práci nizozemských autorů – *KAP. 5.2.2 DOPAD NÍZKÉHO POČTU PŘÍPADŮ NA VÝSLEDKY PROJEKTU, STR. 7*).

5.2.6.2 Zpracování vzorků výkazů pro zdravotní pojišťovny z vybraných nemocnic

Provedli jsme šetření dat z jedné krajské nemocnice a jedné fakultní nemocnice. Obě tyto nemocnice provozují neurologická pracoviště spadající do kategorie neuromuskulárních center.

Podrobné výstupy z tohoto zpracování jsou dostupné v *PŘÍLOZE 2 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ VÝKAZŮ PRO ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY*. Kromě aproximace incidence a prevalence přinášejí tato data informaci o rámcových nákladech na léčení těchto pacientů, které se pohybují při doporučených postupech na úrovni mezi 150 000 až 300 000 Kč na jeden případ u GBS a mezi 60 000 a 110 000 Kč na jeden případ diagnostické skupiny MMN a CIDP.

5.3 Využití „administrativních“ dat pro další statistické analýzy

Data z výkazů pro zdravotní pojišťovny, která jsme použili pro odhad výskytu (incidence) případů hospitalizace pro tato vzácná onemocnění, obsahují v omezeném rozsahu údaje umožňující provést základní odhad nákladů na tyto případy a posoudit například také stávající míru centralizace péče v ČR. Z dat, která máme k dispozici, lze odhadovat výhradně náklady na akutní hospitalizaci, ne náklady na ambulantní, následnou lůžkovou péči, nebo dokonce sociální dopady onemocnění.

Detailní výsledky jsou uvedeny rovněž v *PŘÍLOZE 2 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ VÝKAZŮ PRO ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY*. Dále uvádíme pouze souhrn zjištěných výstupů.

5.3.1 GBS

Míra centralizace případů hospitalizace pacientů s GBS do neuromuskulárních center je pouze 33 % všech případů. Pacienti z ostatních nemocnic jsou ale ve zhruba 60 % případů překládáni, převážně do těchto center. Náklady na péči (odvozované z počtu bodů a ZUP[4]) v centrech jsou sice vyšší, ale centra samozřejmě poskytují stěžejní část nákladné péče. Celkové roční náklady v celé ČR na tuto péči v rámci akutní hospitalizace odhadujeme na 50 milionů Kč, při průměrných nákladech cca 200 tis. Kč na případ.

Tab. 3 Základní údaje o GBS z administrativních dat zdravotních pojišťoven (2012)

Parametr	Hodnoty za všechny nemocnice (2012)
Počet případů	253
Průměrný počet bodů na případ	137 527
Průměrná ošetřovací doba případu	16,6
Průměrná hodnota ZUP na případ	61 233 Kč

Celkové náklady na případ odvozené z výkazů pro ZP odhadujeme na hodnoty kolem 200 000 Kč. Meziroční vývoj ekonomických parametrů oproti předchozím rokům není významný.

5.3.2 MMN a CIDP

Míra centralizace případů hospitalizace MMN a CIDP do neuromuskulárních center je 75 % všech případů. Pacienti z ostatních nemocnic jsou cca ve 30 % případů překládáni převážně do center. Je zde zřejmá vyšší primární snaha pacienty posílat rovnou do center. Náklady na péči (odvozované z počtu bodů a ZUP[4]) v centrech jsou sice vyšší, ale centra samozřejmě poskytují stěžejní část péče. Celkové roční náklady na tuto péči v rámci akutní hospitalizace odhadujeme na 16 milionů Kč, při průměrných nákladech na případ cca 90 tis. Kč.

Tab. 4 Základní údaje o MMN a CIDP z administrativních dat zdravotních pojišťoven (2012)

Parametr	Hodnoty za všechny nemocnice (2012)
Počet případů	172
Průměrný počet bodů na případ	37 837
Průměrná ošetřovací doba případu	8,3
Průměrná hodnota ZUP na případ	52 924 Kč

Celkové náklady na případ odvozené z výkazů pro ZP odhadujeme na hodnoty kolem 90 000 Kč. Meziroční vývoj počtu případů i ekonomických parametrů oproti minulým letům je zřejmý, narůstá počet případů a míra jejich centralizace v neuromuskulárních centrech, mírně klesá průměrná ošetřovací doba, ale současně také od roku 2011 vzrostly materiálové náklady, zřejmě v souvislosti se zavedením specifické léčby dle KS AINSO (především IVIG).

[4] Zvlášť účtovaný zdravotnický prostředek (ZUP) označuje souhrnný pojem pro zvlášť účtovaný zdravotnický materiál (ZUM) a zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP).

Rozdíly vývoje výsledků těchto měření u GBS a CIDP si vysvětlujeme především rozdílným charakterem průběhu onemocnění (GBS je urgentní stav vyžadující vždy intenzivní péči, MMN a CIDP jsou stavy chronické). Na základě těchto parametrů odhadujeme, že efekt zavedení KS AINSO se zatím více projevuje u druhé skupiny onemocnění, která je po zavedení KS AINSO zřejmě léčena s výrazně vyšší kvalitou.

5.4 Popis způsobu prospektivního sběru dat s využitím Registru AINSO

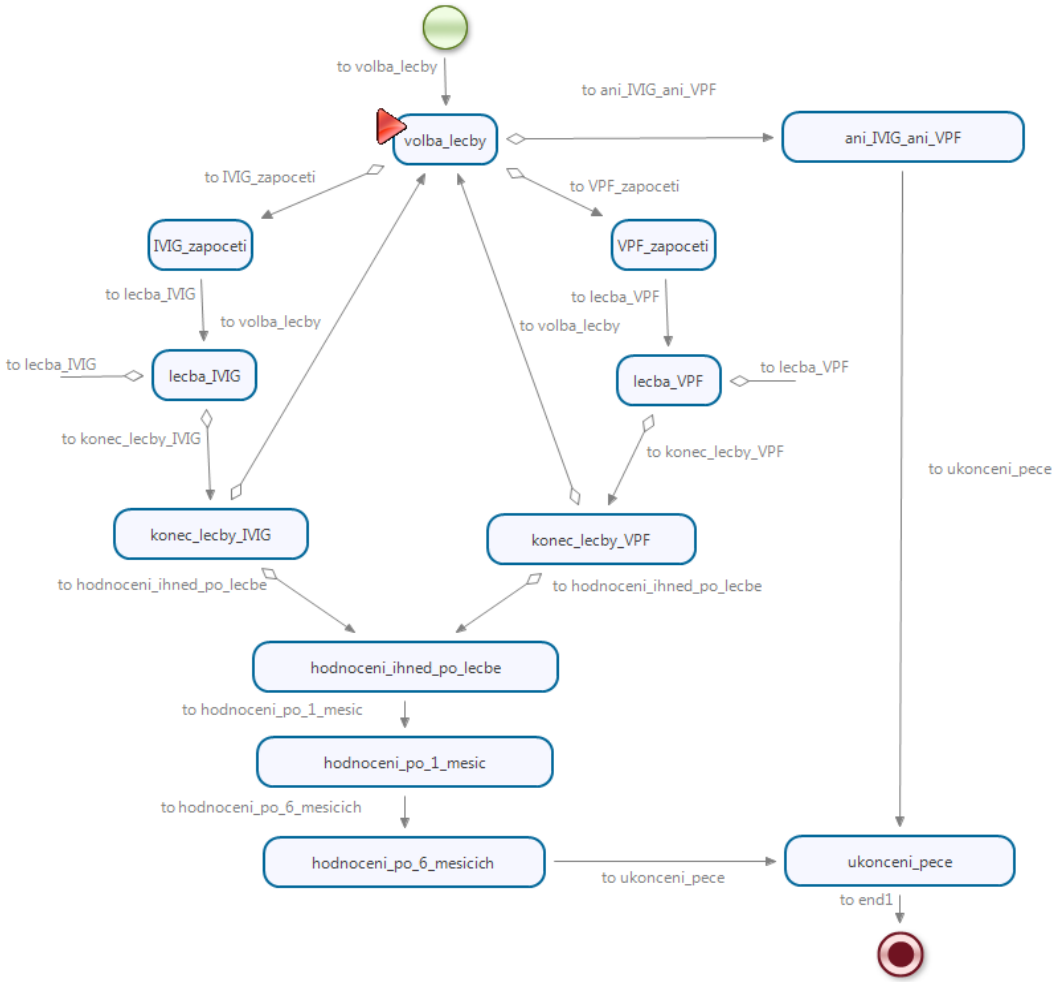
5.4.1 Procesní orientace sběru dat

Registr AINSO je navržen inovativně v tom smyslu, že záznamy v něm jsou prováděny procesním způsobem (v relaci s reálně probíhajícím procesem léčby a péče). Znamená to, že jednotlivé kroky procesu sestávají ze sekvence stavů a akcí (výkonů), jejichž pořadí je jednoznačné, tedy ukončení jednoho kroku iniciuje provedení kroku následujícího.

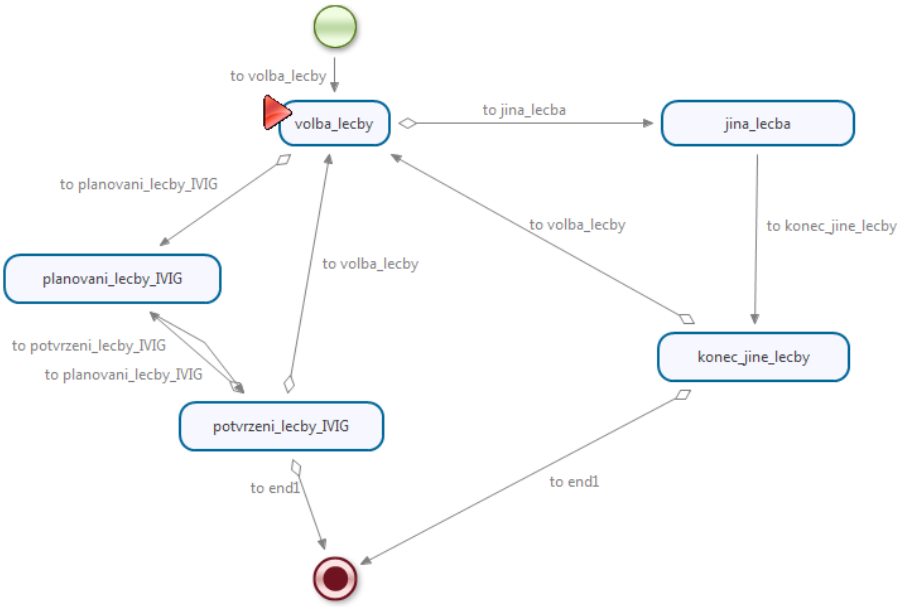
Výkony zde rozumíme především podání léčby a provedení hodnocení svalové síly příslušnou (KS AINSO navrženou) metodou. Proces záznamů kopíruje proces péče tak, jak jej popisuje KS AINSO (viz procesní schéma v něm obsažené). Tím je zajištěn požadovaný proces péče. Pro práci profesionála, který vkládá údaje do registru, to znamená, že po ukončení jednoho výkonu mu informační systém nabízí provedení výkonu následujícího a aktuální pozice v procesu je graficky zobrazena červeným trojúhelníkem (viz *OBR. 1 - OBR. 3* dále). S přibývajícími záznamy výkonů se rozšiřuje seznam provedených výkonů (viz *OBR. 4, STR. 13*), které je možné v registru zobrazit, studovat, nebo i za určitých okolností měnit.

Proces péče u jednotlivých diagnóz je znázorněn v následujících 3 schématech (viz *OBR. 1 - OBR. 3* dále), z nichž každé je příslušné konkrétní diagnóze chorobného stavu (GBS, MMN, CIDP). Nedodržení doporučeného procesu péče, nebo nedodržení doporučeného dávkování léku je indikováno jako nedodržení doporučení KS AINSO.

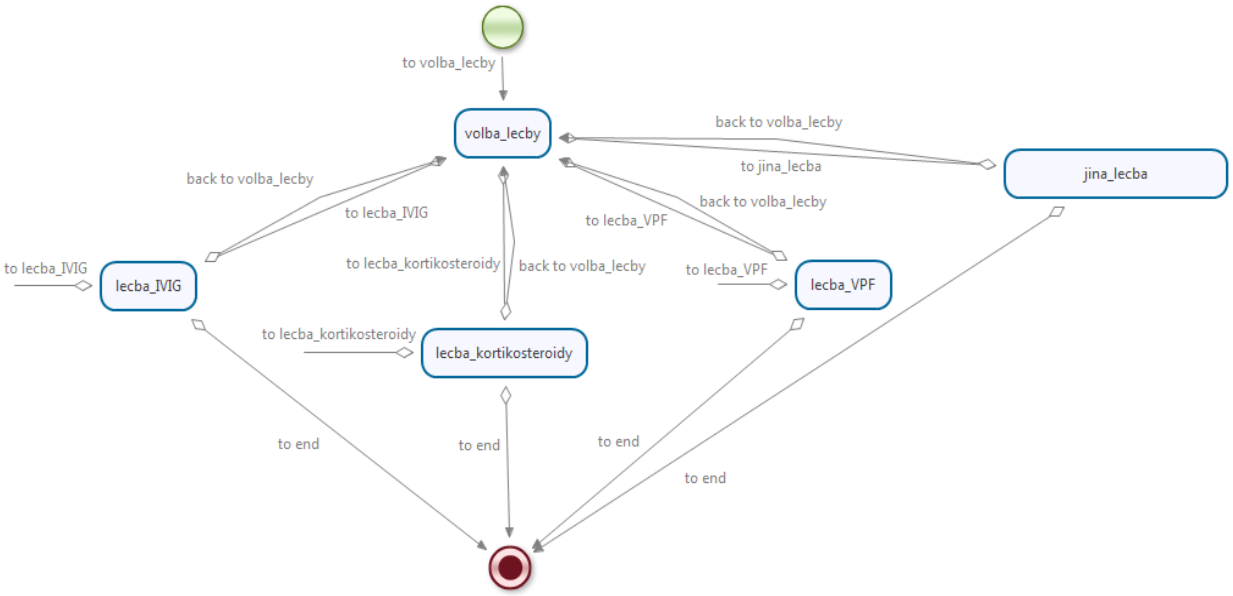
Obr. 1 Procesní schéma GBS



Obr. 2 Procesní schéma MMN



Obr. 3 Procesní schéma CIDP



Obr. 4 Přehled provedených výkonů (příklad GBS)

#		Typ výkonu	Popis	Započetí	Ukončení	Hodin	Poznámka	
2532		Volba léčby		25.07.2013 00:00	25.07.2013 00:00	0		✖
2533		Započetí léčby VPF		25.07.2013 00:00	25.07.2013 00:00	0	Poznámky k GBS disability scale: Poznámka k MRC sum score pro nervus facialis: Poznámka k MRC sum score:	✖
2534		Léčba VPF		26.07.2013 11:05	26.07.2013 13:10	2.08333	Komplikace léčby: Nežádoucí účinky: Poznámky k léčbě:	✖
2535		Léčba VPF		27.07.2013 18:36	27.07.2013 20:50	2.23333	Komplikace léčby: Nežádoucí účinky: Poznámky k léčbě:	✖
2536		Léčba VPF		28.07.2013 11:15	28.07.2013 13:10	1.91667	Komplikace léčby: Nežádoucí účinky: Poznámky k léčbě:	✖
2537		Léčba VPF		29.07.2013 08:45	29.07.2013 10:55	2.16667	Komplikace léčby: Nežádoucí účinky: Poznámky k léčbě:	✖
2539		Konec léčby VPF		30.07.2013 00:00	30.07.2013 00:00	0		✖
2540		Intervenční/operační výkon neproveden		30.07.2013 00:00	30.07.2013 00:00	0		✖
2538		Léčba VPF		30.07.2013 12:45	30.07.2013 14:41	1.93333	Komplikace léčby: Nežádoucí účinky: Poznámky k léčbě:	✖
2541		Hodnocení ihned po léčbě		31.07.2013 00:00	31.07.2013 00:00	0	Poznámky k GBS disability scale: Poznámka k MRC sum score pro nervus facialis: Poznámka k MRC sum score:	✖
2553		Hodnocení po 1 měsíci		02.09.2013 00:00	02.09.2013 00:00	0	Poznámky k GBS disability scale: Poznámka k MRC sum score pro nervus facialis: Poznámka k MRC sum score:	✖

5.4.2 Struktura sbíraných dat

Data jsou navržena pokud možno shodným způsobem pro všechny tři chorobné stavy (GBS, MMN, CIDP) a jsou v maximální možné míře standardizována v oblastech logicky společných pro tyto chorobné stavy. Jejich strukturu charakterizují následující skupiny údajů:

1. Pacienti
2. Případy
3. Výkony
    a. Průběh léčby (podaná léčba - IVIG, VPF, kortikoidy a další)
    b. Hodnocení léčby (různá skórovací schémata podle chorobného stavu)

Detailní struktura dat je popsána ve 3 přílohách:

1. Příloha 3 Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-GBS
2. Příloha 4 Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-MMN
3. Příloha 5 Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-CIDP

Součástí těchto příloh jsou i definice ukazatelů použitých při vyhodnocení celkového efektu léčby podle KS AINSO (viz následující kapitola).

5.4.3 Vliv navržených ukazatelů pro vyhodnocení na sběr dat

Hlavními cíli zavádění KS AINSO a implementace Registru AINSO je zvyšování kvality a efektivity péče na základě vědeckých důkazů, centralizace péče do pracovišť, která jsou schopná celé spektrum požadavků na kvalitu zajistit a vytvoření datové základny umožňující průběžně kvalitu a efektivitu péče monitorovat a statisticky dokládat. Registr AINSO si klade za cíl pracovat také s tzv. „procesními“ ukazateli, které dokládají míru dodržování klíčových doporučení vydaných v rámci KS AINSO (viz *PŘÍLOHA* 1 *KLINICKÝ STANDARD PRO LÉČBU PACIENTŮ S AUTOIMUNITNÍMI NERVOSVALOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI INTRAVENÓZNÍM LIDSKÝM IMUNOGLOBULINEM A VÝMĚNNOU PLAZMAFERÉZOU*).

Ukazatele (resp. statistická zpracování) se proto z obecného pohledu zaměřují na následující oblasti:

1. Demografické charakteristiky souborů případů s jednotlivými diagnózami,
2. Charakteristiky předchorobí a možné „spouštěcí“ mechanizmy a klinické okolnosti chorobných stavů včetně organizačních (předchozí pobyt na pracovištích méně specializovaných, ambulantní péče, překlady atd.),
3. Efekt léčby vyjádřený vývojem hodnot různých skórovacích systémů zaměřených především na svalovou sílu,
4. Míru dodržení klíčových doporučení publikovaných v KS AINSO, především centralizace péče do neuromuskulárních center, volba způsobu léčby a volba dávkování.

Ukazatele efektu léčby jsme museli modifikovat podle charakteristik průběhu onemocnění:

- u GBS, které je akutním onemocněním se závažným průběhem vyžadujícím intenzivní péči, hodnotíme především vývoj MRC skóre v doporučených časových odstupech po jednorázové léčbě IVIG nebo VPF a to ve smyslu podílu hodnoty skóre před léčbou, ihned po léčbě, měsíc po léčbě a 6 měsíců po léčbě.
- u MMN a CIDP, která jsou chronickými onemocněními, hodnotíme dlouhodobý (až víceletý) vývoj hodnot Testu svalové síly a INCAT dvěma metodami:
    - Vyhodnocení průběhu poruchy svalové síly před a po zahájení léčby IVIG
    - Vyhodnocení doby bez progrese

Jak jsme již uvedli výše, detailní návrh hodnocení a ukazatelů, včetně specifikace použitých datových struktur, je uveden v přílohách 3 *POPIS SBĚRU DAT A SOUVISEJÍCÍCH DATOVÝCH STRUKTUR AINSO-GBS,* 4 *POPIS SBĚRU DAT A SOUVISEJÍCÍCH DATOVÝCH STRUKTUR AINSO-MMN* a 5 *POPIS SBĚRU DAT A SOUVISEJÍCÍCH DATOVÝCH STRUKTUR AINSO-CIDP*.

5.4.4 Zabezpečení dat

Přístup do systému je zabezpečen uživatelským jménem a heslem. Komunikace je šifrována prostřednictvím standardního https protokolu.

Jednotliví uživatelé mají různé úrovně přístupových práv, přičemž základní „přihlášený“ uživatel, má přístup k případům svého pracoviště. Vyšší uživatelské přístupy pak umožňují „přepínání“ do jednotlivých pracovišť registru.

Pohyb jednotlivých uživatelů po systému je zaznamenáván prostřednictvím přístupových logů a většina datových záznamů obsahuje informaci o tom, který uživatel záznam vytvořil nebo naposledy editoval. Z těchto záznamů je možné odvodit odpovědnost na vložená data a jejich případné změny.

Jako základ registru byl použit Drupal content management system, pro který jsou pravidelně vydávány bezpečnostní aktualizace a jsou aplikovány na serveru ainso.cz.

Systém neobsahuje žádné systematicky zneužitelné identifikátory pacientů. Je znám pouze věk a obec pacienta. Pro identifikaci slouží identifikátor specifický pro každé pracoviště, který se skládá ze zkratky pracoviště a pořadového čísla klienta.

5.4.5 Kompletnost, kvalita a kontrola dat

5.4.5.1 Kompletnost dat v dlouhodobém procesu

Systém AINSO je postaven na principu procesního řízení sběru dat, kdy je na počátku popsán proces sběru dat v rámci léčebného procesu prostřednictvím vývojového diagramu (viz *OBR. 1 - OBR. 3, STR. 11*) a na jednotlivé kroky procesu jsou pak navázány sběrné formuláře. Systém pak uživateli v daný okamžik nabízí primárně očekávaný krok, nebo kroky. Tento proces kontroluje kompletnost sbíraných dat, protože uživatele nutí projít všemi požadovanými kroky i v případech použití systému s velkými časovými odstupy.

5.4.5.2 Kvalita dat

Formuláře jednotlivých kroků procesu obsahují povinné položky, které zároveň obsahují:

- Povinné datové typy (např. povolena jsou pouze celá čísla),
- Povinné rozsahy – omezení rozsahů, v některých případech i na základě předchozího plánování léčby,
- Vazby na časovou souslednost – kontrola kalendářních dat tak, aby odpovídala procesu léčby.

Některé hodnoty jsou „hlídány“ formou upozornění. Protože léčba v reálném provozu neprobíhá vždy podle doporučeného procesu, jsou alespoň uživateli systému zvýrazněny a slovním popisem okomentovány položky, které neodpovídají očekávaným rozsahům.

5.4.5.3 Kontrola dat

Kontrola dat (jejich validity) probíhá na několik úrovních, a to na úrovni technické, procesní a odborné a je zajišťována pracovníky v roli správce databáze pro technickou úroveň, datového manažera pro procesní úroveň a supervizora pro odbornou úroveň.

Technická úroveň je zajišťována postupy popsanými v *KAP. 5.4.5.1 KOMPLETNOST DAT V DLOUHODOBÉM PROCESU S 5.4.5.2 KVALITA DAT* výše.

Zadávání dat je procesně orientováno – jsou zaznamenávány jednotlivé kroky procesu, tzv. „výkony“ a to v procesní sekvenci podle klíčových doporučení klinického standardu. Jak bylo výše popsáno, registr tedy lékaře „vede“ v procesu péče a vždy oznamuje „očekávaný další krok“. Ne všechny kroky lze předem pevně nastavit v rámci technického zajištění, lékař rozhoduje na základě klinického stavu pacienta o dalším kroku. Kontrolu na této úrovni zajišťuje datový manažer. Kontinuálně kontroluje validitu zadaných dat, upozorňuje uživatele na chybnou evidenci údajů a řeší s nimi nápravu. Vložené údaje jsou tedy průběžně validované, tedy i průběžně vytvářené statistiky lze považovat za dostatečně validní.

Supervizor zajišťuje odborný dohled nad zadávanými daty. Navrhuje nové statistiky, vyhodnocuje je, v případě podezření nebo při zjevném nálezu nesprávných údajů kontaktuje lékaře pořizujícího data, rozpory s ním projedná a zařídí nápravu.

5.4.6 Komunikace a podpora pracovníků pořizujících data

Uživatelé jsou při vstupu do registru zaškoleni formou informačního e-mailu a praktických videomanuálů (dostupné pouze po přihlášení), je jim poskytnut manuál ve formátu pdf (viz *PŘÍLOHA* 6 *UŽIVATELSKÝ MANUÁL REGISTRU AINSO*) a nadále jim je poskytována podpora při používání aplikace v případě, že potřebují radu, nebo když se systém chová neočekávaným způsobem, nebo dokonce vykazuje chyby. Uživatel má možnost si pomoc vyžádat písemně pomocí helpdesku přímo z registru, e-mailem nebo osobně telefonicky, příp. pomocí komunikátoru Skype.

5.4.7 Dostupnost sbíraných dat

Základní statistiky o počtech případů jsou veřejné dostupné na webových stránkách registru (www.ainso.cz). Uživatelé mohou průběžně sledovat vývoj statistik u jednotlivých klientů, které do registru zadali. Supervizor má dostupné údaje a statistiky o všech případech zadaných na neuromuskulárním centru, pro které roli supervizora zastává. Datový manažer má dostupná zadaná dat za všechna pracoviště (neuromuskulární centra).

6 Přehled výsledků projektu

6.1 Systematicky zpracované vědecké důkazy o kvalitě a efektivitě péče

Vědecké důkazy byly sbírány v písemnictví v rámci vývoje KS AINSO a my jsme o ně opírali sběr dat, výpočet ukazatelů a návrh procesních ukazatelů dokládajících míru dodržování klíčových doporučení. Byly zpracovány formou tzv. „klíčových doporučení“ klasifikovaných dle obvyklých metod EBM s odkazy na vědecké studie, které daný vědecký důkaz přinesly. V rámci tohoto projektu byla provedena revize těchto vědeckých důkazů, aniž by došlo k jejich podstatnému přehodnocení. Výsledný přehled klíčových doporučení s klasifikací EBM následuje v *KAP. 6.1.1 KLASIFIKACE VYDANÝCH DOPORUČENÍ* a *6.1.2 PŘEHLED KLÍČOVÝCH DOPORUČENÍ*.

6.1.1 Klasifikace vydaných doporučení

Ke klasifikaci vydaných doporučení terapeutických intervencí byl použit systém doporučený EFNS Task Force [57] s modifikací dle SIGN.

Tab. 5 Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu)

Třída I	Prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická studie s dostatečným počtem pacientů se skrytým hodnocením cílového parametru (outcome) provedená v reprezentativním vzorku populace nebo systematická analýza (review) prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií se skrytým hodnocením cílového parametru v reprezentativní populaci.
	Požadavky vyžadované u provedených studií: (a) skrytá randomizace (b) jasná definice primárního cíle (outcome) (c) jasná definice vylučujících a vstupních kritérií (d) přihlédnutí ke ztrátám (dropouts) a výměnám mezi skupinami (crossovers) včetně nízkého počtu takto postižených případů, který by snížil potenciál pro zkreslení (bias) (e) základní charakteristiky porovnaných souborů jsou uvedeny, přibližně ekvivalentní nebo jsou případné rozdíly adekvátně statisticky korigovány
Třída II	Prospektivní kohortová párovaná studie v reprezentativní populaci se skrytým hodnocením cílového parametru, které splňují požadavky a-e nebo randomizované, kontrolované studie v reprezentativní populaci, které nesplňují kritéria a-e.
Třída III	Všechny další kontrolované studie (včetně dobře definovaných kontrol přirozeného průběhu či pacientů sloužících jako vlastní kontroly) v reprezentativní populaci, kde hodnocení cílového parametru je nezávislé na léčbě pacienta
Třída IV	Průkaz z nekontrolovaných studií, případových studií či názoru expertů

<u>Klasifikace doporučení (síla doporučení)</u>

Úroveň A	(zhodnocené jako efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy I nebo dvě konzistentní a přesvědčivé studie třídy II
Úroveň B	(pravděpodobně efektivní, neefektivní či škodlivý postup) vyžaduje nejméně jednu přesvědčivou studii třídy II study nebo neprostý průkaz třídy III
Úroveň C	(možná efektivní, neefektivní nebo škodlivý postup) vyžaduje nejméně dvě přesvědčivé studie třídy III
Úroveň D*	úroveň správné klinické praxe „Good practice point“: průkaz třídy IV

6.1.2 Přehled klíčových doporučení

Tab. 6 Přehled klíčových doporučení KS AINSO

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Zdroj*
Kvalifikační a technické požadavky			
1.	Diagnostiku a léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění je vhodné konzultovat v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (v případě PM/DM i v Terciárních revmatologických centrech).	IV/D	-
2.	Léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění IVIG a VPF je vhodné provádět v Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových onemocnění (v případě léčby IVIG u PM/DM i v Terciárních revmatologických centrech).	IV/D	-
3.	Léčbu autoimunitních nervosvalových onemocnění pomocí VPF nebo jinou adekvátní eliminační metodu je možné provádět ve zdravotnickém zařízení vybaveném jednotkou intenzivní péče (optimálně typu 2I9 dle platného Sazebníku výkonů nebo multioborovou s ošetřovacím dnem minimálně 00658) a odpovídajícím separátorem krevních elementů nebo přístrojem pro extrakorporální imunoadsorpci.	IV/D	-
Proces			
GBS			
4.	IVIG v dávce 0,4 g/kg/den po 5 dnů (alternativně 1g/kg/den po 2 dny) či VPF jsou léky první volby u GBS a mají stejnou účinnost.	I/A	[66, 76]
5.	IVIG má méně vedlejších účinků než VPF, a proto se u GBS dává přednost IVIG.	III/B	[66, 76]
6.	Podání IVIG po VPF nevede u GBS ke zlepšení, a proto se nedoporučuje	III/B	[66, 76]
7.	Děti s GBS, které mají celkově lepší prognózu, mají být léčeny v prvé řadě IVIG.	III/C	[66]
8.	Nemocní s GBS, kteří se po IVIG zlepší a následně se objeví relaps, mají dostat druhou kůru IVIG.	IV/D	[66]
9.	Nemocní s GBS, kteří se nezlepšili po prvé kůře IVIG, nemají dostat druhou kůru IVIG.	IV/D	[66]
CIDP			
10.	U středně těžké až těžké disability u senzitivně-motorické CIDP použít jako postup 1. volby IVIG nebo glukokortikoidy.	II/B	[66, 76]
11.	Pokud jsou IVIG a glukokortikoidy u CIDP neúčinné, je vhodné použít VPF.	I/A	[66, 76]
12.	Pokud pacient s CIDP reaguje pozitivně na léčbu 1. volby, je vhodné pokračovat až do dosažení maximálního efektu a pak snižovat dávku až na nejnižší, která je efektivní.	IV/D	[66, 76]
13.	Pacient s CIDP by se měl podílet na výběru léčby 1. volby vysvětlením předností a rizik jednotlivých léčebných postupů.	IV/D	[66, 76]
MMN			
14.	Vzhledem k chybění alternativní léčby u MMN je vhodné IVIG použít jako léčebný postup 1. volby – 2 g/kg/během 2-5 dnů.	I/A	[66, 90]
15.	Pokud je IVIG u MMN účinný, je nutné zvážit opakované podávání	III/C	[66, 90]
16.	Při opakovaném podávání IVIG u MMN postupně snižovat dávku a přesvědčit se, zda pacient opakovaně potřebuje IVIG.	IV/D	[66]
17.	Frekvence podávání IVIG u MMN musí být individuální obvykle 1 g/kg/2-4 týdny nebo 2 g/kg 4-8 týdnů.	IV/D	[66, 90]

Pořadí	Doporučení	Klasifikace	Zdroj*
PM/DM			
18.	IVIG se doporučuje u DM jako léčba třetí linie v kombinaci s prednizonem, a to u pacientů, kteří mají po adekvátní léčbě glukokortikoidy a jejich kombinaci s imunosupresivy nedostatečný efekt.	II/B	[66]
19.	IVIG se doporučuje u DM v kombinaci s jinou imunosupresivní medikací v případě nutnosti snížení dávky kortikoidů.	III/C	[66]
20.	IVIG se doporučuje u těžkých, život ohrožujících DM ke zvážení jako léčba 1. volby, a to současně s další imunosupresivní medikací.	IV/D	[66]
21.	IVIG je nutno zvážit u pacientů s PM, u kterých je nedostatečný efekt konvenční imunosupresivní léčby první linie.	III/C	[66]
MG			
22.	VPF je doporučována u MG jako krátkodobá léčba zvl. u těžkých případů k navození remise a v přípravě k operaci.	II/B	[66]
23.	Opakovaná VPF není u MG doporučena jako léčba k dosažení trvalé remise.	IV/D	[66]
24.	U MG jsou IVIG a VPF stejně účinné.	I/A	[66]
Výsledky			
25.	Pro zajištění efektivní léčby je vhodné sledovat doporučené ukazatele kvality a výkonnosti.	I/A	-
26.	Zajištění nového sběru dat je vhodné a nezbytné pro zpracování potřebného spektra ukazatelů a je určeno především pro pracoviště splňující požadavky na centralizaci péče.	IV/D	-

* Číslo v závorce udává odkaz na pořadí zdroje v *KAP. 7 ODBORNÉ ZDROJE, STR. 21*.

6.2 Klíčová doporučení, která mají přímý vztah k úkolům projektu

V rámci našeho projektu jsme se zaměřili na takový sběr dat, který umožní v rámci našich podmínek doložit (a kontinuálně monitorovat) účinek následujících dvou klíčových doporučení:

1. Centralizace péče v rámci tzv. neuromuskulárních center
2. Výběr vhodných metod léčby a to především s využitím IVIG a VPF, včetně dávkování

6.3 Implementace KS AINSO do klinické praxe

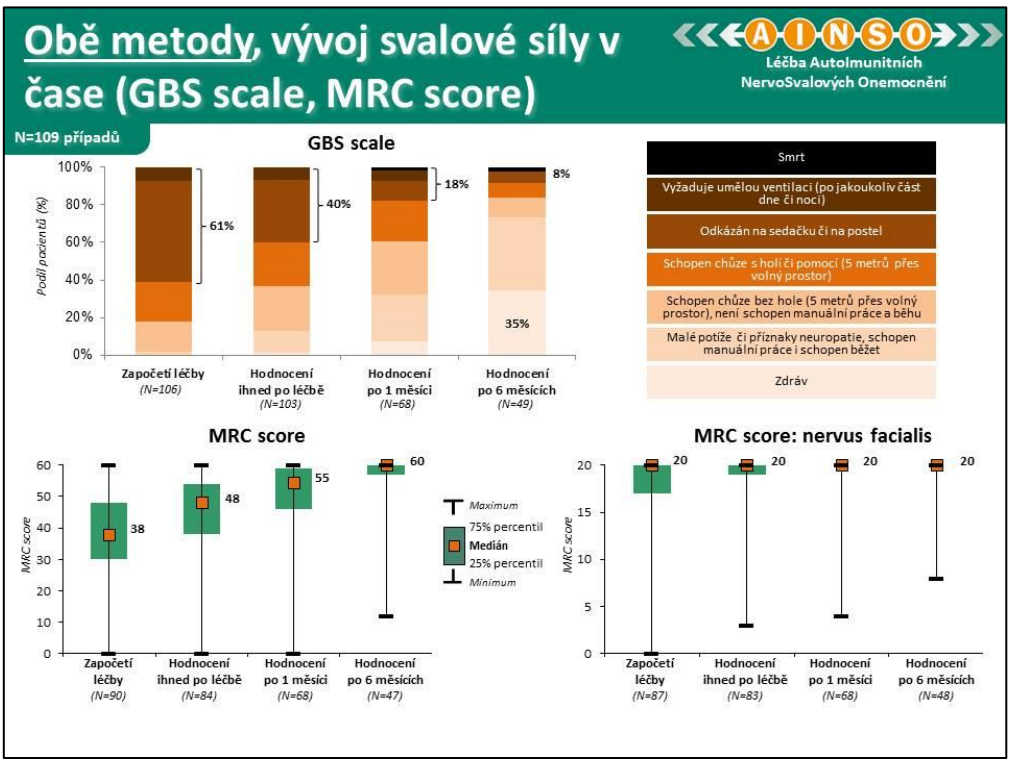
Návrh, vytvoření a implementace Registru AINSO je spolu s publikací KS AINSO a školícími aktivitami pro neurologická pracoviště hlavními metodami implementace klíčových doporučení, která mají pozitivní vliv na kvalitu a efektivitu péče o tato onemocnění. Tím, že jsme navrhli a zavedli elektronický sběr klinicky relevantních dat o případech AINSO ve všech neuromuskulárních centrech a v několika dalších pracovištích jsme výrazně přispěli k dodržování KS AINSO v rámci České republiky a „dostali pod kontrolu“ péči o tyto stavy. Prostřednictvím statistik prováděných nad daty Registru AINSO získáváme průběžné informace o:

- výskytu těchto onemocnění,
- klinických okolnostech jejich vzniku a průběhu,
- organizaci péče a
- účinnosti aplikované péče.

6.4 Statistické důkazy o účinnosti nákladné péče o pacienty s AINSO

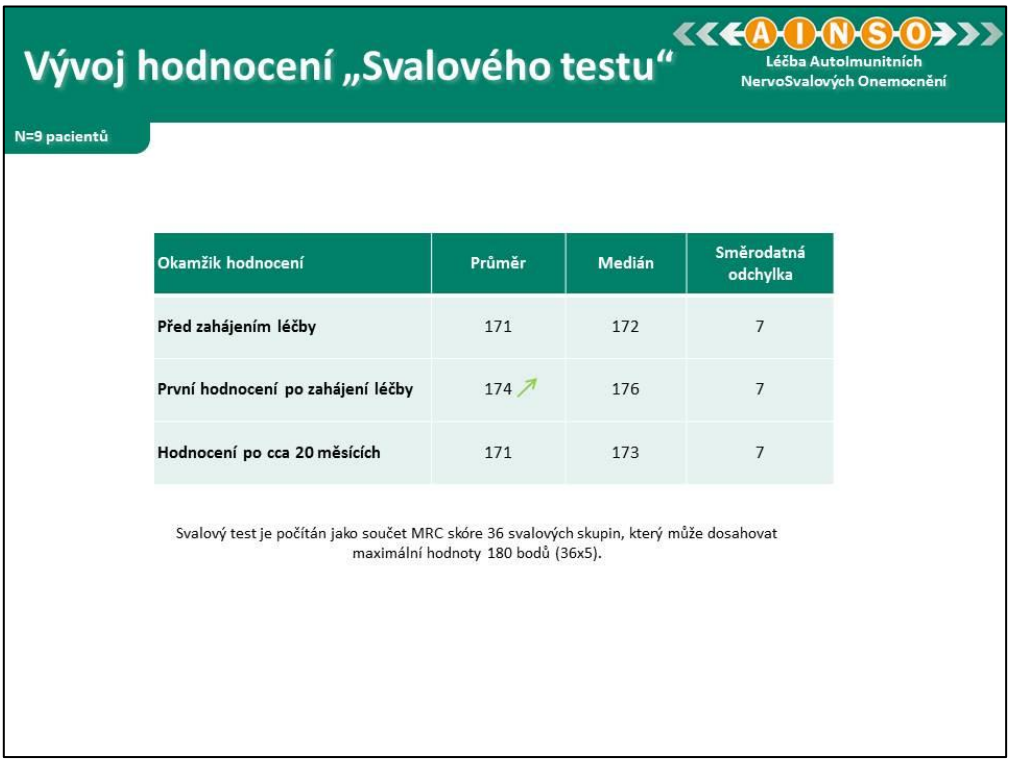
Přesto, že sběr klinicky relevantních dat probíhá krátkou dobu, získali jsme dostatečně statisticky validní důkazy o účinnosti léčby IVIG a VPF u diagnostické skupiny klasifikované dle MKN-10 jako G61.0 - GBS. Výsledky jsou podrobně uvedeny v *PŘÍLOZE 7 PŘEHLED STATISTICKÝCH VÝSLEDKŮ*, zde uvádíme obrázek (viz *OBR. 5, STR. 19*) popisující vývoj MRC skóre ve standardních časových odstupech po podání IVIF, nebo provedení VPF.

Obr. 5 Vývoj svalové síly v čase u GBS (GBS scale, MRC scale)



U druhé skupiny onemocnění klasifikované dle MKN-10 jako G61.8 Jiné zánětlivé polyneuropatie se nám podařilo díky historickým klinickým záznamům zpracovat omezený počet případů a statisticky je zpracovat. Výsledky dokládají, že doporučená léčba (IVIG) umožňuje stabilizovat stav svalové síly, nebo výrazně omezit progresi poruchy svalové síly, která se u tohoto onemocnění očekává. Výsledky jsou podrobně uvedeny v *PŘÍLOZE 7 PŘEHLED STATISTICKÝCH VÝSLEDKŮ*, zde uvádíme obrázek s tabulkou popisující vývoj testu svalové síly v chronickém průběhu onemocnění.

Obr. 6 Vývoj hodnocení testu svalové síly v čase u MMN (MRC scale)



Okamžik hodnocení	Průměr	Medián	Směrodatná odchylka
Před zahájením léčby	171	172	7
První hodnocení po zahájení léčby	174 ↗	176	7
Hodnocení po cca 20 měsících	171	173	7

Svalový test je počítán jako součet MRC skóre 36 svalových skupin, který může dosahovat maximální hodnoty 180 bodů (36x5).

6.5 Vědecké důkazy o efektu centralizace této péče

Z dostupných dat můžeme konstatovat, že zavedení KS AINSO vedlo k významné centralizaci zánětlivých neuropatií (MMN a CIDP) do neuromuskulárních center s příznivým efektem, který reprezentuje předchozí *KAP. 6.4 STATISTICKÉ DŮKAZY O ÚČINNOSTI NÁKLADNÉ PÉČE O PACIENTY S AINSO, STR. 18*. U GBS naopak dosud nedošlo k vyšší centralizaci péče a nákladná péče je v řadě případů poskytována na neurologických pracovištích nesplňujících kritéria neuromuskulárního centra. Tento stav lze zčásti vysvětlit tím, že se v případě GBS jedná o urgentní těžký stav vyžadující intenzivní péči, kdežto u chronických zánětlivých neuropatií je více času na organizaci překladu na odpovídající pracoviště. Navíc je doba od zavedení KS AINSO do klinické praxe velmi krátká a rozhodující bude vývoj v následujících letech. Významným faktorem bude i to, do jaké míry se podaří zajistit odpovídající financování efektivního způsobu léčby.

6.6 Ekonomické parametry péče

Dostupné ekonomické údaje jsme již popsali v *KAP. 5.3 VYUŽITÍ „ADMINISTRATIVNÍCH“ DAT PRO DALŠÍ STATISTICKÉ ANALÝZY, STR. 10*. Ekonomické údaje odvozujeme z výkazů pro zdravotní pojišťovny, nejedná se tedy o reálné náklady pracovišť na péči, spíše náklady zdravotních pojišťoven na tuto péči.

Celkové náklady na nemocniční péči o zde pojednávané diagnostické skupiny (GBS, MMN, CIDP), se pohybují kolem 66 milionů Kč za rok. Zavedení péče dle KS AINSO postupně vede k centralizaci péče do neuromuskulárních center a správné indikaci nákladné péče. Celkový nárůst nákladů na specifickou péči s lepším efektem může být dle stávající míry centralizace péče maximálně dalších 30 milionů Kč pro celou Českou republiku. Přitom ale dojde k úsporám za péči, která dnes není poskytována dle doporučení klinického standardu a nevede k odpovídajícímu klinickému efektu (a benefitu pro pacienta). Celková bilance je z hlediska globálního ročního rozpočtu na akutní lůžkovou péči neutrální a přitom pozitivní léčebný efekt je zřejmý.

Detailnější ekonomické analýzy u různých klinických stavů je možné do budoucna provádět díky zavedení elektronického sběru klinicky relevantních a ekonomických dat v rámci tohoto projektu.

7 Odborné zdroje

7.1 Odborné literární odkazy

1. Suchý M, Bartoš M, Bourek A, Kožený P, Tůma P, Dušek L, Klika P, Májek O. *Výzkum metod standardizace zdravotní péče zaměřený na vývoj národní sady standardů zdravotních služeb: Závěrečná zpráva k projektu č. NS 10650-3/2009 podpořeného Interní grantovou agenturou MZ ČR* [online]. Praha, 2012. NS 10650-3/2009. Dostupné z: https://kvalita.nrc.cz/standardy/IGA10650-3/index.html.
2. Suchý M, Bednařík J. *Klinické doporučené postupy v neurologii I: [národní sada klinických standardů]*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2012, 273 s. ISBN 978-80-244-3004-1.
3. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal neuropathy: long term clinical and electrophysiological assessment of intravenous imunoglobulin maitenance treatment. Brain 2002;125(Pt 8):1875-86.

7.2 Randomizované kontrolované studie

4. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Bille-Turc F, Carles G, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1994; 44(3 Pt 1): 429–432.
5. Brettle RP, Gross M, Legg NJ, Lockwood M, Pallic C. Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet 1978; 2: 1100.
6. Dalakas MS, Sonies B, Dambroisa J et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIG: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1997; 48: 712-716.
7. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. Neurology 2001; 56: 323-327.
8. Dalakas MC, Illa I, Dambroisa JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. New Engl J Med 1993; 329: 1993-2000.
9. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppon S, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 2001; 46: 107-109.
10. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. New England Journal of Medicine 1986; 314: 461–465.
11. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 1994; 36: 838-845.
12. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2000; 55(9): 1256–1262.
13. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1997; 42: 298-306.
14. Greenwood RJ, Newsom Davis JM, Hughes RAC, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. Lancet 1984; 1: 877-879.
15. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1993; 341: 586-590.
16. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Icslek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. Scand J Infect Dis 1995; 27: 241-243.
17. Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, Borberg H, Pawlik G. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. J Neurol Scand 1996; 137: 145-149.

18. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A double blind, sham-controlled, crossover study. Brain 1996; 119: 1055–1066.

19. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 1996; 119: 1067-1077.

20. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001; 50: 195-201.

21. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group (Collaborators: Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA, Apostolski S, Basta I, Divac V, Pavlovic S, Trikic R, Drory V, Artamonov I, Groozman G, Zielinska M, Fryze W, Swiatkiewicz J, Munch C, Reisin R, Pardal AM, Marchesoni C, Chapman J, Benedetti L, Ghiglione E, Grandis M, Narciso E, Schenone A, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E, Chyrchel U, Kaminski M, Banach M, Bogucki A, Pozdzik-Koseda A, Szadkowska I, Dubrovsky A, Fulgenzi E, Lautre A, Bednarik J, Dacci P, del Carro U, Fazio R, Malaguti M, Riva N, Thomas FP, Nations S, Trivedi J, Wolfe G, Patwa H, Tsao B, Cho S, Oh S, Morgan M.). Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purifi ed) for the treatment of chronic infl ammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 136-144.

22. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. Brain 2001; 124 (Pt 1): 145–153.

23. Léger JM, Viala K,Cancalon F,Maisonobe T,Gruwez B,Waegemans T, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. J Neurol, Neurosurg Psychiat 2008; 79(1): 93–96.

24. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahenk Z, Grinvalsky HT, Pittman GL, et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barré syndrome. A controlled randomised trial. Neurology 1985; 35: 1551-1555.

25. Nomura T, Hamaguchi K, Hattori T, Satou T, Mannen T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré sydnrome. Neurol Therapeutics 2000; 18: 69-81.

26. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, Rice R, Campbell WW, Donofrio PD, Jackson CE, Lewis RA, Shy M, Simpson DM, Parry GJ, Rivner MH, Thornton CA, Bromberg MB, Tandan R, Harati Y, Giuliani MJ; Working Group on Peripheral Neuropathy. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001 27; 56: 445-449.

27. Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, FranssenH, Wokke J, Van den Berg L. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. Brain 2007; 130 (Pt 8): 2004–2010.

28. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial for plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet 1997; 349: 225-230.

29. Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 1996; 243: 280–285.

30. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiat 1995; 59(3): 248–252.

31. Van der Meché FGA, Schmitz PIM, Guillain-Barré Dutch Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré sydnrome. New Engl J Med 1992; 326: 1123-1129.

32. Van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meché FGA fro the Ducht GBS Study Group. Effect of methylprenisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome:randomized trial. Lancet 2004; 363: 192-196.
33. Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 36–39.
34. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. J Neurol 2000; 247: 22-28.
35. Zinman LH, Sutton D, Ng E, Nwe P, Ngo M, Bril V. A pilot study to compare the use of Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelintaing polyneuropathy. Transfusion and Apheresis Science 2005; 33: 317–324.

7.3 Další studie

36. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol 2006; 25(2): 234-239.
37. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology 2009; 72: 1548-1554.
38. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, Clarke AE. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. Ann Rheum Dis. 2009 Jul; 68(7): 1192-6.
39. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong F. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. Neurology 1996; 46: 100-103.
40. Färkkilä M, Kinnunen E, Haapanen E, Iivanainen M. Guillain-Barré syndrome: Quantitative measurement of plasma exchange therapy. Neurology 1987; 37: 837-840.
41. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Neurol 2001; 14: 605-613.
42. Griffin JH, Sheikh K. The Guillain-Barré syndromes. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). Peripheral Neuropathy 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 2197-2220.
43. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macho C, Gao CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. the spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. Brain 1995; 118: 577-595.
44. Chaudhry V, Swash M. Multifocal motor neuropathy: is conduction block essential? Neurology 2006; 67(4): 558–559.
45. Kiprov DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J. Adverse reactions associated with mobile therapeutic aphresis: analysis of 17.940 procedures. J Clin Apheresis 2001; 16: 130-133.
46. Kleyweg RP, Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve 1991; 14: 1103-1109.
47. Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. Ann Rheum Dis 1993; 52: 857– 861.
48. Martin TD. Safety and tolerability of intravenous immunoglobulins. In: Said G (ed). Treatment of neurological disorders with intravenous immunoglobulins. London: Martin Duntiz 2000: 181–191.
49. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. Eur J Neurol 2003; 10(6): 687–694.

50. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Latov N, van Doorn PA; ICE Study Group (Collaborators: Barroso F, Nogués M, Rivero A, Marchesoni C, Pardal AM, Reisin R, Dubrovsky A, Villa A, Chapman K, Gibson G, Adamova B, **Bednarik J, Vohanka S, Ehler E,** Haas J, Munch C, Artamonov I, Drory V, Groozman G, Buchman A, Chapman J, Uncini A, Benedetti L, Ghiglione E, Mancardi G, Narciso E, Schenone A, Comi G, Dacci P, Del Carro U, Fazio R, Malaguti MC, Riva N, Ruiz-Sandoval JL, Fryze W, Szczudlik A, Banach M, Selmaj K, Bogucki A, Zielinska M, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E, Chyrchel U, Kaminski M, Kostera-Pruszczyk A, Kwiecinski H, Apostolski S, Basta I, Divac V, Trikic R, Oh S, Caress J, Cho S, Patwa H, Tsao B, Thomas F, Trivedi J, Wolfe G.). Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. Neurology 2009; 14: 1337-1344.

51. Raphaël JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC. French Guillain-Barré Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulin in patients with Guillain –Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2001; 71: 235-238.

52. Robertson NP, Frans J, Compston DA. Myasthenia gratis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. J neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 492-496.

7.4 Standardy a přehledy

53. Amato AA, Dumitru D. Acquired Neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Swarth MJ (eds). Electrodiagnostic Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus 2002: 937-1041.

54. Barnes PRJ, Hilton-Jones D (eds). Myopathies in clinical practice. London-New York: Martin Dunitz 2003.

55. Burke JP, Melton LJ. Epidemiologic approaches to peripheral neuropaty. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds). Peripheral neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 1181-1190.

56. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. I. N Engl J Med 1975; 292: 344– 7.

57. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577-581.

58. Bromberg MB, Carter O. Corticosteoid use in the treatment of neuromuscular disorders: empirical and evidence based data. Muscle Nerve 2004; 30: 20-37.

59. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions. Report of the AANEM ad hoc committee. Muscle Nerve 2009; 40: 890-900.

60. Dalakas M. IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects. J Neurol 2008; 255 [Suppl 3]: 12–16.

61. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular disorders. JAMA 2004; 291: 2367-2375.

62. Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: karpati G, Histon-Jones D, Griggs RC (eds). Disorders of voluntary muscles. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press 2001: 636-659.

63. Dalakas MC, Clark WM. Strokes, thrombembolic events, and IVIg: rare incidents blemish an excellent safety record. Neurology 2003; 60: 1736-1737.

64. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003; 362(9388): 971-982.

65. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009. Available at: http://www.cochrane.org/reviews/

66. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008, 15: 893–908.

67. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Periph Nerv Syst 2005; 10(3): 220–228.
68. Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RDM, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 2006; 13: 326-332.
69. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet 2005; 366(9497): 1653-1666.
70. Hughes RAC. Treatment of Guillain-Barré syndrome. Heidelberg: Springer 1990.
71. Hughes RAC. Treatment of Guillain-Barré syndrome with corticosteroids: lack of benefit? Lancet 2004; 363: 181-182.
72. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. Lancet 2005; 366: 1653-1666.
73. Hughes RAC, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain 2007; 130: 2245-57.
74. Hughes RAC. 79th ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy: 14–15 April 2000, Hilversum, The Netherlands. Neuromusc Disord 2001; 11: 309–314.
75. Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteoids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006b;CD001446.
76. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2003; 61(6): 736-740.
77. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66(5): 677–680.
78. Mastaglia FL, Philips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic kriteria. Rheum Dis Clin N Am 2008; 28: 723–741.
79. McLeod JG, Pollard JD,Macaskill P,Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol 1999; 46(6): 910–913.
80. Mehndiratta MM, Hughes RAC, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009. Available at: http://www.cochrane.org/reviews/.
81. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol 2001; 115: 4-18.
82. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JVJ. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 2003; 27: 117–121.
83. Pritchard J. What's new in Guillain-Barré syndrome? Practical Neurology 2006; 6: 208-217.
84. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2002;CD001798.
85. Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41(5): 617–618.
86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2002): Management of patients with stroke. A national clinical guideline. Available at: www.sign.ac.uk.
87. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1995; 22: 668-674.

88. Targoff IN, Miller FW, Medsger, TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 1997; 9: 527–536.

89. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger J-M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009. Available at: http://www.cochrane.org/reviews/.

90. Van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Léger J-M, Van den Bergh P, Cornblath DR, Evers EMA, Hadden RDM, Hughes RAC, Koski CL, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol 2006; 13: 802-808.

91. Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009. Available at: http://www.cochrane.org/reviews/.

92. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. J Clin Neurosci 2009; 16(6): 733-741.

7.5 Odborné literární odkazy prací autorů klinického standardu

93. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA; ICE Study Group (Collaborators: Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA, Apostolski S, Basta I, Divac V, Pavlovic S, Trikic R, Drory V, Artamonov I, Groozman G, Zielinska M, Fryze W, Swiatkiewicz J, Munch C, Reisin R, Pardal AM, Marchesoni C, Chapman J, Benedetti L, Ghiglione E, Grandis M, Narciso E, Schenone A, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E, Chyrchel U, Kaminski M, Banach M, Bogucki A, Pozdzik-Koseda A, Szadkowska I, Dubrovsky A, Fulgenzi E, Lautre A, **Bednarik J**, Dacci P, del Carro U, Fazio R, Malaguti M, Riva N, Thomas FP, Nations S, Trivedi J, Wolfe G, Patwa H, Tsao B, Cho S, Oh S, Morgan M.). Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purifi ed) for the treatment of chronic infl ammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 136-144.

94. Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Donofrio P, Hanna K, Hartung HP, Hughes RA, Latov N, van Doorn PA; ICE Study Group (Collaborators: Barroso F, Nogués M, Rivero A, Marchesoni C, Pardal AM, Reisin R, Dubrovsky A, Villa A, Chapman K, Gibson G, Adamova B, **Bednarik J, Vohanka S, Ehler E,** Haas J, Munch C, Artamonov I, Drory V, Groozman G, Buchman A, Chapman J, Uncini A, Benedetti L, Ghiglione E, Mancardi G, Narciso E, Schenone A, Comi G, Dacci P, Del Carro U, Fazio R, Malaguti MC, Riva N, Ruiz-Sandoval JL, Fryze W, Szczudlik A, Banach M, Selmaj K, Bogucki A, Zielinska M, Stelmasiak Z, Bartosik-Psujek H, Belniak E, Chyrchel U, Kaminski M, Kostera-Pruszczyk A, Kwiecinski H, Apostolski S, Basta I, Divac V, Trikic R, Oh S, Caress J, Cho S, Patwa H, Tsao B, Thomas F, Trivedi J, Wolfe G). Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. Neurology 2009; 14: 1337-1344.

95. **Bednařík J, Voháňka S,** Kadaňka Z. Léčba autoimunitních nervosvalových onemocnění intravenózním lidským imunoglobulinem – přehled problematiky. Cesk Slov Neurol N 1999; 62/95: 67–74.

96. **Bednařík J,** Kadaňka Z. Nežádoucí účinky podání intravenózního lidského imunoglobulinu. Čas Lék čes 1999; 138 (21): 647-649.

97. **Bednařík J.** Zánětlivé polyneuropatie. Neurologie pro praxi 2001; 2: 115-121.

98. **Bednařík J.** Multifokální motorická neuropatie. Neurologie pro praxi 2006; 1: 29-31.

8 Přehled tabulek a obrázků

Přehled tabulek

Tab. 1 Přehled výsledků dotazníkového šetření hospitalizací pro vybrané AINSO v ČR (2012) 8
Tab. 2 Incidence a prevalence u vybraných AINSO a odhad počtu případů v ČR 8
Tab. 3 Základní údaje o GBS z administrativních dat zdravotních pojišťoven (2012) 10
Tab. 4 Základní údaje o MMN a CIDP z administrativních dat zdravotních pojišťoven (2012) 10
Tab. 5 Klasifikace průkaznosti studií (kvalita důkazu) 16
Tab. 6 Přehled klíčových doporučení KS AINSO 17

Přehled obrázků

Obr. 1 Procesní schéma GBS 11
Obr. 2 Procesní schéma MMN 12
Obr. 3 Procesní schéma CIDP 12
Obr. 4 Přehled provedených výkonů (příklad GBS) 13
Obr. 5 Vývoj svalové síly v čase u GBS (GBS scale, MRC scale) 19
Obr. 6 Vývoj hodnocení testu svalové síly v čase u MMN (MRC scale) 19

9 Přehled příloh

1. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a výměnnou plazmaferézou
2. Statistické zpracování výkazů pro zdravotní pojišťovny
3. Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-GBS
4. Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-MMN
5. Popis sběru dat a souvisejících datových struktur AINSO-CIDP
6. Uživatelský manuál Registru AINSO
7. Přehled statistických výsledků