



دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی  
شیراز

## دانشکده بهداشت

### عنوان :

ارزیابی ایمنی، اثربخشی و هزینه اثربخشی ایمنوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) در درمان بیماران MS

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد ارزیابی فناوری سلامت (HTA)

اساتید راهنما:

دکتر علیرضا اولیایی منشی

دکتر رضا گودرزی

استاد مشاور:

دکتر ابوالقاسم رحیم دل میبیدی

نام و نام خانوادگی دانشجو:

محبوبه رحمانی

نیمسال تحصیلی:

۱۳۹۱



سپاس و ستایش مر خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم، مدیون حضور سبز آنهاست.

تقدیم به خانواده عزیزم.

نمی توانم معنایی بالاتر از تقدیر و تشکر بر زبانم جاری سازم و سپاس خود را در وصف استادان خویش آشکار نمایم، که هر چه گویم و سراپم ، کم گفته ام.

بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم.

اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می کند و سلامت امانت هایی را که به دستش سپرده اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه و از باب ” من لم یشکر المنعم من المخلوقین لم یشکر الله عزّ و جلّ“: از پدر و مادر عزیزم این دو معلم بزرگوارم... که همواره بر کوتاهی و درستی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت هایم گذشته اند و در تمام عرصه های زندگی یار و یآوری بی چشم داشت برای من بوده اند؛ از استاد با کمالات و شایسته؛ جناب آقای دکتر اولیائی منش که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند؛ از استاد صبور و با تقوا ، جناب آقای دکتر گودرزی ، که زحمت راهنمایی این پایان نامه را متقبل شدند؛ از استاد عالی قدر، جناب آقای دکتر رحیم دل میبیدی، که با سعه صدر مشاوره این پایان نامه را پذیرفتند؛ از جناب آقای مبین زاده که در طول نگارش این مجموعه با راهنمایی های عالمانه و به جایشان، یاری گر شایسته ای در هدایت این پایان نامه بودند؛ و از دوستان عزیزم سرکار خانم ها فاطمه عربی و گل اندام رضایی به دلیل یاری های بی چشمداشت ایشان؛ کمال تشکر و قدردانی را دارم. باشد که این خرد ترین، بخشی از زحمات آنان را سپاس گوید.

## فهرست مطالب

### فصل اول - کلیات

۲	(۱-۱) مقدمه
۳	(۲-۱) بیان مسئله
۵	(۳-۱) معرفی بیماری
۵	(۱-۳-۱) نوع بیماری و تشخیص بیماری
۱۰	(۲-۳-۱) تظاهرات بالینی بیماری
۱۲	(۳-۳-۱) علت بیماری
۱۷	(۴-۳-۱) اپیدمیولوژی بیماری در ایران و جهان
۱۹	(۵-۳-۱) درمان بیماری
۲۳	(۶-۳-۱) پیامدهای بیماری
۲۴	(۴-۱) توصیف تکنولوژی
۲۸	(۵-۱) اهداف و سؤالات
۲۹	(۱-۵-۱) هدف اصلی طرح
۲۹	(۲-۵-۱) اهداف ویژه طرح
۲۹	(۳-۵-۱) اهداف کاربردی طرح
۲۹	(۴-۵-۱) سؤالات و فرضیات طرح
۲۹	(۶-۱) بررسی متون

### فصل دوم - روش کار

۳۴	(۱-۲) مقدمه
۳۴	(۲-۲) راهبرد جستجو
۴۲	(۳-۲) معیارهای ورود و خروج از مطالعه

۴۲	۴-۲) جمع آوری اطلاعات
۴۳	۵-۲) ارزیابی کیفی مقالات
۴۳	۱-۵-۲) معیارهای کاکرین
۴۶	۲-۵-۲) معیارهای Jadad
۴۶	۶-۲) بررسی هزینه اثربخشی دارو
	<b>فصل سوم- نتایج</b>
۴۹	۱-۳) نتایج بررسی ایمنی و اثربخشی
۴۹	۱-۱-۳) نتایج جستجو
۵۳	۲-۱-۳) نتایج ارزیابی کیفیت مقالات
۵۳	۳-۱-۳) خلاصه ای از ویژگی های مطالعات
۷۲	۴-۱-۳) آنالیز و سنتز داده ها
۷۲	۲-۳) یافته ها
۷۲	۱-۲-۳) نمره مقیاس گسترش ناتوانی
۷۶	۲-۲-۳) میزان عود سالیانه
۷۹	۳-۲-۳) نسبت بیماران بدون عود
۸۱	۴-۲-۳) نسبت بیماران بهبود یافته، ثابت باقی مانده و بدتر شده از نظر ناتوانی
۸۳	۵-۲-۳) زمان برای اولین عود پس از مداخله
۸۴	۶-۲-۳) شدت سالیانه حملات
۸۴	۷-۲-۳) تغییرات MRI

۸۶	۳-۲-۸) عوارض جانبی
۸۷	۳-۲-۹) پیامد های دیگر
۸۷	۳-۳) آنالیز پیامدها
۸۹	۳-۳-۱) آنالیز نمره مقیاس گسترش ناتوانی EDSS در شروع مطالعه
۹۳	۳-۳-۲) آنالیز نمره مقیاس گسترش ناتوانی EDSS در پایان دوره مطالعه
۹۶	۳-۳-۳) آنالیز پیامد میزان عود سالیانه (ARR) در شروع مطالعه
۹۹	۳-۳-۴) آنالیز پیامد میزان عود سالیانه (ARR) در پایان مطالعه
۱۰۱	۳-۳-۵) آنالیز پیامد نسبت بیماران بدون عود
۱۰۵	۳-۳-۶) آنالیز پیامد نسبت بیماران بهبود یافته، ثابت باقی مانده و بدتر شده از نظر ناتوانی
۱۱۰	۳-۳-۷) پیامد MRI
۱۱۰	۴-۴) نتایج بررسی هزینه اثربخشی

#### فصل چهارم - بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۱۱۶	۴-۱) بحث
۱۱۹	۴-۲) نتیجه گیری در مورد یافته های مطالعه
۱۱۹	۴-۲-۱) پیشرفت ناتوانی
۱۱۹	۴-۲-۲) میزان عود سالیانه
۱۲۰	۴-۲-۳) نسبت بیماران بدون عود
۱۲۰	۴-۲-۴) نسبت بیماران بهبود یافته از نظر ناتوانی بالینی
۱۲۰	۴-۲-۵) نسبت بیماران بدتر شده از نظر ناتوانی بالینی

۱۲۱	۶-۲-۴ عوارض جانبی
۱۲۱	۷-۲-۴ اثربخشی
۱۲۱	۸-۲-۴ کارایی و ایمنی
۱۲۲	۳-۴ نتیجه گیری نهایی
۱۲۳	۴-۴ نقاط قوت و ضعف
۱۲۴	چکیده انگلیسی
۱۲۶	فصل پنجم : فهرست منابع و مأخذ
۱۳۴	پیوست ها



## فهرست جداول

۱۲	جدول ۱-۱ : خلاصه ای از انواع بیماری MS
۲۱	جدول ۱-۲ : مرور کلی بر انواع مختلف درمان در MS
۲۲	جدول ۱-۳ : دوز درمان دارویی MS
۲۶	جدول ۱-۴ : اثرات تنظیم ایمنی IVIg
۳۵	جدول ۲-۱ : بانک های اطلاعاتی جستجو شده
۳۶	جدول ۲-۲ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای PubMed
۳۷	جدول ۲-۳ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای CRD
۳۷	جدول ۲-۴ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای Cochrane library
۳۷	جدول ۲-۵ : جستجو در پایگاه داده ای google scholar
۳۸	جدول ۲-۶ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای Ovid MEDLINE(R)
۳۹	جدول ۲-۷ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای Trip Database
۴۰	جدول ۲-۸ : راهبرد جستجو در پایگاه داده ای Iranmedex (مقالات داخلی)
۴۲	جدول ۲-۹ : معیارهای ورود در مرحله اول ( بر اساس مطالعه عنوان و چکیده)
۴۲	جدول ۲-۱۰ : معیارهای خروج در مرحله دوم ( بر اساس مطالعه متن کامل مقالات)
۵۲	جدول ۳-۱ : مطالعات خروجی و دلایل خروج آنها
۵۳	جدول ۳-۲ : خلاصه مقالات وارد شده در مطالعه
۵۶	جدول ۳-۳ : خلاصه اطلاعات کلی مطالعه Fazekas و همکاران

۵۹	جدول ۳-۴: خلاصه اطلاعات کلی مطالعه Achiron و همکاران
۶۲	جدول ۳-۵: خلاصه اطلاعات کلی مطالعه Strasser و همکاران
۶۵	جدول ۳-۶: خلاصه اطلاعات کلی مطالعه Lewanska و همکاران
۶۸	جدول ۳-۷: خلاصه اطلاعات مطالعه Kocer و همکاران
۷۱	جدول ۳-۸: خلاصه اطلاعات کلی مطالعه Fazekas و همکاران
۷۴	جدول ۳-۹: پیامد EDSS اندازه گیری شده در شروع مطالعه
۷۵	جدول ۳-۱۰: پیامد EDSS اندازه گیری شده در پایان مطالعه
۷۷	جدول ۳-۱۱: پیامد اندازه گیری شده ARR در شروع مطالعه
۷۹	جدول ۳-۱۲: پیامد ARR اندازه گیری شده در پایان مطالعه
۸۱	جدول ۳-۱۳: نسبت بیماران بدون عود
۸۳	جدول ۳-۱۴: خلاصه اطلاعات نسبت بهبودی، ثبات و بدتر شده بیماران از نظر ناتوانی
۹۰	جدول ۳-۱۵: نتایج متاآنالیز از محاسبه مقدار EDSS در شروع مطالعه
۹۲	جدول ۳-۱۶: نتایج آزمون سوگیری انتشار برای پیامد EDSS در شروع مطالعه
۹۳	جدول ۳-۱۷: نتایج متاآنالیز از محاسبه مقدار EDSS در پایان مطالعه
۹۵	جدول ۳-۱۸: نتایج آزمون سوگیری انتشار برای پیامد EDSS
۹۶	جدول ۳-۱۹: نتایج متاآنالیز از محاسبه مقدار ARR در شروع مطالعه
۹۸	جدول ۳-۲۰: نتایج آزمون سوگیری انتشار برای پیامد ARR
۹۹	جدول ۳-۲۱: نتایج متاآنالیز از محاسبه مقدار ARR در پایان مطالعه
۱۰۱	جدول ۳-۲۲: نتایج آزمون سوگیری انتشار پیامد ARR

- ۱۰۲ جدول ۳-۲۳ : نتایج متاآنالیز از محاسبه شاخص نسبت بیماران بدون عود
- ۱۰۴ جدول ۳-۲۴ : نتایج آزمون سوگیری انتشار پیامد نسبت بیماران بدون عود
- ۱۰۵ جدول ۳-۲۵ : نتایج متا آنالیز از محاسبه نسبت بیماران بهبود یافته
- ۱۰۶ جدول ۳-۲۶ : نتایج آزمون سوگیری انتشار پیامد نسبت بیماران بهبود یافته
- ۱۰۸ جدول ۳-۲۷ : نتایج متاآنالیز از محاسبه نسبت بیماران بدتر شده
- ۱۱۰ جدول ۳-۲۸ : نتایج آزمون سوگیری انتشار پیامد نسبت بیماران بهبود یافته
- ۱۱۱ جدول ۳-۲۹ : قیمت IVIg به تفکیک نام برند و شرکت وارداتی یا توزیع کننده
- ۱۱۲ جدول ۳-۳۰ : هزینه فیزیوتراپی و کار درمانی
- ۱۱۲ جدول ۳-۳۱ : هزینه ویزیت پزشک
- ۱۱۲ جدول ۳-۳۲ : هزینه بستری ( تخت )
- ۱۱۲ جدول ۳-۳۳ : هزینه های دارویی و تجهیزات

## فهرست نمودارها و شکل ها

- شکل ۱-۱: نمای کلی از آسیب ها در بیماری MS ۷
- شکل ۱-۲: چگونگی تخریب میلین ۷
- شکل ۱-۳: فعالیت T-cells و B-cells و ماکروفاژها در بیماری MS ۸
- شکل ۱-۴: فاکتورهای خطر بیماری MS ۱۷
- شکل ۱-۵: توزیع جهانی MS در سال ۲۰۱۳ ۱۹
- شکل ۱-۴: مکانیسم اثرات IVIG در بیماریهای اتو ایمن ۲۷
- نمودار شماره ۱-۳: فرایند شناسایی مقالات مرتبط ۵۱
- شکل ۳-۱: مقدار EDSS اندازه گیری شده در شروع مطالعه ۹۱
- نمودار ۳-۲: نمودار بررسی سوگیری انتشار نتایج مربوط به اندازه گیری پیامد EDSS در شروع مطالعه ۹۲
- شکل ۳-۲: مقدار EDSS اندازه گیری شده در پایان مطالعه ۹۴
- نمودار ۳-۳: نمودار بررسی سوگیری انتشار نتایج مربوط به اندازه گیری پیامد EDSS ۹۵
- شکل ۳-۳: مقدار ARR اندازه گیری شده در شروع مطالعه ۹۷
- نمودار ۳-۴: سوگیری انتشار نتایج مربوط به اندازه گیری پیامد ARR در شروع مطالعه ۹۸
- شکل ۳-۴: متا آنالیز محاسبه مقدار ARR در پایان مطالعه ۱۰۰
- نمودار ۳-۵: سوگیری انتشار نتایج مربوط به اندازه گیری پیامد ARR در پایان مطالعه ۱۰۱
- شکل ۳-۵: متا آنالیز محاسبه نسبت بیماران بدون عود ۱۰۳
- نمودار ۳-۶: سوگیری انتشار نتایج مربوط به اندازه گیری پیامد نسبت بیماران بدون عود ۱۰۴
- شکل ۳-۶: متا آنالیز محاسبه نسبت بیماران بهبود یافته ۱۰۶

شکل ۷-۳: متاآنالیز محاسبه نسبت بیماران بدتر شده

۱۰۹

## پیوست ها

- ۱۳۲ پیوست ۱: معیارهای تشخیص Poser
- ۱۳۴ پیوست ۲: معیارهای تشخیص McDonald
- ۱۳۶ پیوست ۳: معیارهای تعیین وضعیت ناتوانی
- ۱۳۸ پیوست ۴: فرم جمع آوری اطلاعات کاکرین
- ۱۵۴ پیوست ۵: فرم ارزیابی کیفیت مقالات JADAD

---

## List of abbreviations

---

ARR	Annual relapse rate
AE <sub>s</sub>	Adverse events
CNS	Central nervous system
CIS	Clinically isolated syndrome
EBV	Epstein–Barr virus
EDSS	Expanded disability status scale
ESS	Environmental Status Scale
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HLA	Human leukocyte antigen
Gd	Gadolinium
IVIg	Intravenous immunoglobulin
ISS	Incapacity Status Scale
MS	Multiple sclerosis
MRI	Magnetic resonance imaging
NRSS	Neurological Rating Scale Score
PPMS	Primary-progressive Multiple sclerosis
PRMS	Progressive-relapsing Multiple sclerosis
RRMS	Relapsing-remitting Multiple sclerosis
SPMS	Secondary-progressive Multiple sclerosis
T1W1	T1- weighted image
T2W1	T2- weighted image
WMD	weighted mean difference
SMD	standardized mean difference

---

ارزیابی ایمنی و اثربخشی ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) در درمان ام اس (MS): یک مطالعه

متا آنالیز

چکیده

**زمینه:** ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIg) یک درمان شناخته شده برای نوروپاتی های دمیلینه کننده با واسطه ایمنی از جمله سندرم گلین باره و پلی نوروپاتی دمیلینه کننده التهابی مزمن است. چندین کارآزمایی های بالینی، کارایی این دارو را برای درمان مولتیپل اسکلروزیس (MS) عود کننده- بهبود یابنده پیشنهاد داده اند. ایمونوگلوبولین داخل وریدی ممکن است یک تعداد اثرات مفید در MS اعمال کند که می توان از جمله این اثرات به کاهش التهاب، مهار ماکروفاژها و ارتقاء میلین سازی مجدد اشاره کرد.

**هدف:** ارائه یک ارزیابی کلی از کارآزمایی های موجود در خصوص ایمنی و اثربخشی داروی IVIg در نوع عود کننده - بهبود یابنده MS است.

روش کار

**روش جستجو:** ابتدا یک مرور ساختار یافته برای بررسی کارایی، ایمنی و اثربخشی داروی IVIg در MS انجام شد. جستجو در پایگاه های اطلاعاتی مهم PubMed، Cochrane، Tripdatabase، CRD، Ovid Medline و سایر پایگاه های داده ای مرتبط و بدون محدودیت زمانی و زبانی انجام شده است. همچنین لیست منابع کارآزمایی های شناسایی شده، کتاب های راهنمای بالینی MS و راهنما های استفاده از IVIg مطالعه شدند.

**معیارهای انتخاب:** کارآزمایی شاهد دار تصادفی از IVIg در MS

**جمع آوری داده ها و آنالیز:** ۱۵ کارآزمایی دو سو کور برای این بررسی شناسایی شدند. ۹ کارآزمایی که ۳ مورد از آنها به علت در نظر نگرفتن پیامدهای مورد نظر، ۴ مورد به علت استفاده از دارویی بجز دارونما برای گروه کنترل، یک مورد به علت مشخص نکردن نوع MS در گروه هدف و یک مورد به علت انجام کارآزمایی در زنان باردار از بررسی خارج شدند. در مجموع ۶ کارآزمایی با ۵۳۷ شرکت کننده که معیارهای مورد نظر را داشتند، باقی ماندند و وارد مرحله متا آنالیز شدند. کیفیت کارآزمایی ها نیز با استفاده از چک لیست جداد (Jadad) ارزیابی گردیدند.



**نتایج:** در نتایج متا آنالیز اثر مفید قابل توجهی از IVIg روی نسبت بیماران بدون عود ( $OR=1,693$ ) با ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۲,۳۸۰-۱,۲۰۵)، نسبت بیماران بهبود یافته از نظر ناتوانی بالینی ( $OR=2,977$ ) و با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۵,۰۱۰-۱,۷۶۹ و  $p-value=0,0001$ ) و نسبت بیماران بدتر شده از نظر ناتوانی بالینی ( $OR=0,522$ ) با ۹۵ درصد فاصله اطمینان (۰,۳۳۳-۰,۸۲۷ و  $p-value=0,006$ ) مشاهده شده است. همچنین یک کاهش در میزان عود سالیانه در گروه IVIg در مقایسه با دارونما دیده شد که از نظر آماری نیز معنی دار بود ( $SMD=-0,218$ ) با فاصله اطمینان ۹۵ درصدی از  $-0,24$  تا  $-0,412$  و  $p-value=0,28$ ). در نتایج بدست آمده از متاآنالیز اختلاف معنی داری بین تغییر نمره مقیاس گسترش ناتوانی (EDSS) از شروع مطالعه مشاهده نگردید ( $SMD=-0,025$ ) با ۹۵ درصد فاصله اطمینان از  $-0,211$  تا  $0,161$  و  $p-value=0,860$ .

**نتیجه گیری:** IVIg می تواند به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین در خط دوم درمان و یا به عنوان درمان کمکی با توجه به مزیت های آن ( تحمل بالا، نیاز به تزریق با فاصله های طولانی و...) برای بیماران MS عود کننده- بهبود یابنده در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** مولتیپل اسکلروزیس، ایمنوگلوبولین داخل وریدی، ام اس عود کننده - بهبود یابنده، متا آنالیز