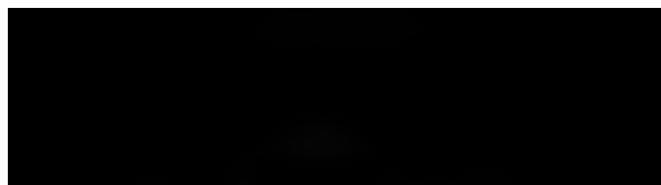


**Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu
zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych
związanych z mukowiscydozą
oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości
wątroby w początkowym stadium choroby**

Analiza kliniczna



Warszawa

lipiec 2015

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- D.M.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, synteza jakościowa i ilościowa, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- K.B.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, opracowanie raportu;
- M.S.: ekstrakcja danych, weryfikacja poprawności danych, opracowanie raportu;
- W.W.: opracowanie założeń analitycznych, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- M.N.: opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.PL Sp. z o.o.

Zlecniodawca analizy:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2015.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®, PRO.MED.CS) w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium.

Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej).

Wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, na potrzeby niniejszej analizy, jako komparator wykorzystano placebo (lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED] *Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Warszawa, lipiec 2015).*

Metody

Analizę przygotowano na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przegląd systematyczny piśmiennictwa wykonano z datą odcięcia 29.06.2015 r.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego oceniano na podstawie randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter mukowiscydozy i stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych, do analizy włączono także 2 dodatkowe badania randomizowane (1 badanie nieopublikowane i 1 badanie pierwotnie wykluczone z analizy ze względu na ograniczenia danych), 9 długofalowych badań obserwacyjnych z horyzontem obserwacji powyżej 1 roku (8 publikacji i 1 badanie nieopublikowane) – źródłem danych nieopublikowanych było Publiczne Sprawozdanie Oceniające (PAR, ang. *Public Assessment Report*).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 13 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo, na podstawie 13 randomizowanych badań klinicznych wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych (zgon: RR=0,96 [95%CI: 0,65; 1,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNT=na; przeszczep wątroby: RR=0,86 [95%CI: 0,56; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNT=na; zgon lub przeszczep wątroby: RR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby: RR=1,08 [95%CI: 0,65; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon niezwiązany z chorobami wątroby: RR=0,76 [95%CI: 0,38; 1,53], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby: RR=0,93 [95%CI: 0,66; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNT=na);
- 5-letnie i 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby było porównywalne w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: MD=4,25% [95%CI: -7,24; 15,73], p=ns oraz MD=-9,00% [95%CI: -40,14; 22,14], p=ns);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że **niepowodzenie leczenia** (niezależnie od definicji stosowanej w badaniach) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,72 [95%CI: 0,58; 0,88], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,03], p=ns; NNT=na);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że świąd i zmęczenie występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,96 [95%CI: 0,79; 1,17], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT=na oraz RR=0,83 [95%CI: 0,50; 1,36], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,26; 0,11], p=ns; NNT=na);
- pogorszenie, brak zmian i poprawa oceny zarówno świądu, jak i zmęczenia występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (pogorszenie stopnia świądu: RR=0,72 [95%CI: 0,39; 1,35], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,15; 0,05], p=ns, NNT=na; brak zmian stopnia świądu: RR=1,06 [95%CI: 0,79; 1,43], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,13; 0,21], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia świądu: RR=1,43 [95%CI: 0,80; 2,56], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,19], p=ns; NNT=na; pogorszenie stopnia

- zmęczenia: RR=0,88 [95%CI: 0,46; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,18; 0,12], p=ns; NNT=na; brak zmian stopnia zmęczenia: RR=0,99 [95%CI: 0,69; 1,45], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,17; 0,17], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia zmęczenia: RR=1,06 [95%CI: 0,62; 1,79], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,18], p=ns; NNT=na);
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie świądu i ocenie zmęczenia na koniec badania (ocena świądu na koniec badania: MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,39; 0,12], p=ns; ocena zmęczenia na koniec badania: MD=-0,20 pkt [95%CI: -0,48; 0,08], p=ns);
 - **rozwnięcie marskości wątroby, żółtaki, obecność żylaków przełyku i żółtaczkę** obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (rozwnięcie marskości wątroby: RR=0,25 [95%CI: 0,04; 1,62], p=ns; RD=-0,43 [95%CI: -0,80; -0,06], p=0,02; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 17]; żółtaki: RR=0,23 [95%CI: 0,05; 1,05], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,01], p=0,04; NNT_{6 mies.}=11 [95%CI: 6; 159]; obecność żylaków przełyku: RR=0,27 [95%CI: 0,11; 0,72], p=0,008; RD=-0,42 [95%CI: -0,67; -0,18], p=0,0007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 6]; żółtaczka: RR=0,36 [95%CI: 0,14; 0,91], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,26; 0,16], p=ns; NNT=na);
 - pozostałe raportowane w badaniach objawy choroby (postać jawna choroby; dekompensacja marskości wątroby; hepatomegalia; splenomegalia; przebarwienia skóry; wodobrzusze; encefalopatia; krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego; rozwój żylaków; krwawienia z żylaków, wodobrzusze i/lub encefalopatia; eskalacja żylaków; pęknięcie żylaków przełyku; uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego) występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej;
 - metaanaliza wyników badań wykazała, że pogorszenie stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowało z mniejszą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,94 [95%CI: 0,72; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,16; 0,09], p=ns; NNT=na);
 - metaanaliza wyników badań wykazała, że poprawa stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowała z większą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,02 [95%CI: 0,91; 4,48], p=ns; RD=0,23 [95%CI: -0,15; 0,62], p=ns; NNT=na);
 - nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstościami raportowania braku zmian stanu histologicznego w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=0,95 [95%CI: 0,68; 1,32], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,15; 0,11], p=ns; NNT=na). Progresję histologiczną o 2 stopnie oraz osiągnięcie IV stopnia zaawansowania klinicznego raportowano ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: RR=1,00 [95%CI: 0,32; 3,08], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns; NNT=na oraz RR=1,16 [95%CI: 0,81; 1,67], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,15; 0,36], p=ns; NNT=na);

- **podwojenie stężenia bilirubiny oraz wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (odpowiednio: RR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,51], p<0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,30; -0,12], p<0,00001; NNT_{2lata}=5 [95%CI: 4; 9] oraz RR=0,46 [95%CI: 0,25; 0,86], p=0,01; RD=-0,35 [95%CI: -0,61; -0,10], p=0,007; NNT_{2lata}=3 [95%CI: 2; 11]);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie bilirubiny** oraz istotnie statystycznie mniejsze **aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ-glutamylotransferazy** (stężenie bilirubiny: MD=-8,95 μmol/l [95%CI: -14,93; -2,98], p=0,003; aktywność fosfatazy alkalicznej: MD=-342,00 IU/l [95%CI: -424,89; -259,10], p<0,00001; aktywność aminotransferazy alaninowej: MD=-28,59 IU/l [95%CI: -49,21; -7,97], p=0,007; aktywność aminotransferazy asparaginianowej: MD=-35,40 IU/l [95%CI: -44,42; -26,37], p<0,00001 aktywność γ-glutamylotransferazy: MD=-287,98 IU/l [95%CI: -349,44; -226,51], p<0,00001);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie cholesterolu** (MD=-0,54 mmol/l [95%CI: -0,85; -0,23], p=0,0006);
- pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów, albumin, prealbumin, immunoglobulin G i A, gamma globulin, hemoglobiny, płytek krwi, karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I, karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I i aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III, a także wartościami wskaźników protrombinowego i trombinowego na koniec badania;
- metaanaliza wyników badań wykazała, że w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej **zmniejszenie stężenia bilirubiny** od wartości początkowej oraz istotnie statystycznie większe **zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ-glutamylotransferazy** od wartości początkowych (zmiana stężenia bilirubiny: MD=-4,21 μmol/l [95%CI: -5,82; -2,61], p<0,00001; zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej: MD=-383,13 IU/l [95%CI: -515,26; -251,00], p<0,00001; zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej: MD=-27,53 IU/l [95%CI: -49,10; -5,96], p=0,01; zmiana aktywności aminotransferazy asparaginianowej: MD=-61,88 IU/l [95%CI: -121,69; -2,07], p=0,04; zmiana aktywności γ-glutamylotransferazy: MD=-335,80 IU/l [95%CI: -439,72; -231,87], p<0,00001);
- **zmniejszenie stężenia cholesterolu** od wartości początkowej było istotnie statystycznie większe w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-1,55 mmol/l [95%CI: -2,17; -0,93], p<0,00001);

- pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach stężeń cholesterolu HDL, trójglicerydów, albumin oraz immunoglobulin G i M od wartości początkowych;
- metaanaliza wyników badań wykazała, że **ocena ryzyka w skali Mayo** na koniec badania była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,48; -0,02], p=0,03);
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - metaanaliza wyników badań wykazała, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=8,41 [95%CI: 0,46; 152,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,002; 0,04], p=ns; NNH=na; inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,04 [95%CI: 0,50; 2,17], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH=na).

We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy kwasem ursodeoksycholowym i placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego w odniesieniu do liczby zgonów, liczby zgonów lub przeszczepów wątroby, świądu i zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych. Kwas ursodeoksycholowy może jednakże znacznie poprawiać parametry biochemiczne wątroby oraz opóźniać postęp choroby.

Mukowiscydoza

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 3 opublikowane pełnotekstowo randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo, na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**
 - w badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej wg skali wg Shwachmana i Kulczyckiego: w grupie leczonej UCDA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty (pogorszenie stanu ogólnego) – MD=3,00 pkt. [95%CI: 0,32; 5,68]; p=0,0371.
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych parametrów antropometrycznych: masa ciała, % wzrost masy ciała, percentyl masy ciała, grubość fałdu podłopatkowego, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia, obwód mięśni ramienia.
 - zmiana stężenia prealbumin była istotnie statycznie większa w grupie chorych leczonych placebo niż w grupie UDCA – MD=-19,00 mg/dl [95%CI: -34,81; -3,19]; p=0,0263.
 - zwiększenie stężenia kwasu ursodeoksycholowego (MD=5,30 μ mol/l [95%CI:1,90; 8,70], p=0,0051) oraz stężenie kwasu ursodeoksycholowego na

koniec okresu obserwacji (MD=1,00 $\mu\text{mol/l}$ [0,94; 1,06], $p<0,0001$) było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych UDCA.

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- w badaniu Colombo 1996 nie raportowana ciężkich zdarzeń niepożądanych trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia;
- w badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji;
- w publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA.

- **dotatkowe dowody naukowe:**

- w 2 badaniach (2-letnich) w których oceniano budowę histologiczną wątroby wykazano poprawę obrazu histologicznego, z wnioskami wskazującymi na większe korzyści ze stosowania UDCA u chorych i których leczenie zastosowano we wstępnej fazie choroby;
- w długofalowym badaniu obserwacyjnym z 10-letnim okresem obserwacji w grupie 70 z CFLD wykazało poprawę obrazu ultrasonograficznego wątroby;
- we wszystkich długofalowych badaniach obserwacyjnych obserwowano normalizację lub istotny statystycznie spadek aktywności enzymów wątrobowych;
- w ramach analizy wszystkich dodatkowych dowodów naukowych włączonych do analizy (tj. badaniach z randomizacją oraz badaniach długofalowych) nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby wpływać na ryzyko stosowania UDCA – zgodnie z wnioskami autorów publikacji leczenie było dobrze tolerowane.

Wnioski

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego, oceniano na podstawie 13 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych (38 publikacji pełnotekstowych).

Jakość badań randomizowanych została uznana za umiarkowanie wysoką (3,8 pkt). Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji (7 badań), braku szczegółowego opisu zaślepienia (3 badania), braku informacji o zaślepieniu (1 badanie) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (3 badania). Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (1 401 chorych włączonych do badań, w tym 686 chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym).

Wykazano brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych. Potencjalnymi przyczynami braku osiągnięcia

istotności statystycznej są: niewystarczająca liczba osób biorących udział w badaniach, stosowanie zbyt małych dawek kwasu ursodeoksycholowego w niektórych badaniach, a przede wszystkim zbyt krótki okres obserwacji chorych.

Zgodnie z rekomendacjami *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2010 roku dotyczącymi projektowania i punktów końcowych w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnej żółciowej marskości wątroby, włączenie oceny zgonów i przeszczepów wątroby jako pierwszorzędowych punktów końcowych – pomimo, że pożądanę – jest często niewykonalne z powodu powolnego postępu choroby oraz ograniczonej liczebności chorych biorących udział w badaniach. Markery biochemiczne (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny) mogą stanowić satysfakcjonujące pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych. Wykazany w analizie korzystny wpływ kwasu ursodeoksycholowego na stężenie bilirubiny oraz aktywności fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy sugeruje poprawę prognozowanego prawdopodobieństwa przeżycia chorych (ze względu na fakt, że stężenie bilirubiny w surowicy stanowi najważniejszy marker przeżycia) oraz opóźnienie postępu choroby (postęp choroby związany jest z wyraźnym wzrostem aktywności enzymów cholestatycznych i wzrostem stężenia bilirubiny).

Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego nie jest związane ze wzrostem częstości występowania ciężkich i innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.


Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na kwas ursodeoksycholowy jako na technologię bardziej skuteczną niż brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub stosowanie placebo.

Pozytywna decyzja refundacyjna ułatwi dostęp do terapii uwzględnionej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku, *European Association for the Study of the Liver* z 2009 roku, *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2009 roku i *The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group* z 2014 roku, a także rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*.

Mukowiscydoza

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego, oceniano na podstawie 3 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych. Jakość badań randomizowanych została uznana za 2,7 pkt. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych (populacja pediatryczna) i stosunkowo krótki okres obserwacji uwzględniono również dodatkowe dowody naukowe w postaci długofalowych badań obserwacyjnych i danych nieopublikowanych. Przy czym należy podkreślić, że pomimo ich mniejszej wiarygodności, stanowią one istotne uzupełnienie badań randomizowanych włączonych do części głównej analizy, tym bardziej że obejmują punkty końcowe, które nie były oceniane w 3 głównych badaniach (m.in. obraz histologiczny oceniany biopsją wątroby przed i po leczeniu UDCA).

Na podstawie dostępnych danych klinicznych, w tym danych nieopublikowanych oraz danych z długoletniego stosowania kwasu ursodeoksycholowego u osób z zaburzeniami dotyczącymi wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy można wnioskować, że leczenie może zmniejszać progresję uszkodzenia tkanek, szczególnie we wczesnej fazie choroby. Stosowanie



UDCA może również powodować poprawę parametrów funkcyjnych wątroby przy czym wpływ na twarde punktu końcowe takich jak zgon czy konieczność przeszczepu wątroby nie jest możliwy do oceny ze względu na brak danych. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowanie o korzyściach klinicznych leczenia UDCA wyłącznie na podstawie 3 badaniach włączonych do części głównej opracowania jest bardzo ograniczone. Przy czym należy podkreślić, że ze względu na charakter schorzenia i cechy choroby sierocej oraz rekomendowanie leczenia UDCA przez wytyczne kliniczne, przeprowadzenie dużych prób klinicznych spełniających wymogi takie jak dla najnowszych technologii medycznych mogłoby budzić dylematu moralne.

Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z leczeniem, przy czym korzyści należy interpretować ostrożnie mając na uwadze specyfikę choroby oraz heterogeniczność dowodów naukowych i ograniczenia danych.

Pozytywna decyzja refundacyjna ułatwi dostęp do terapii uwzględnionej w zaleceniach Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 r., w wytycznych *European Association for the Study of the Liver* z 2009 oraz Sekcji Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. i Praktycznych wytycznych diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą z 2011 r.

Słowa kluczowe

kwasy ursodeoksycholowy, pierwotna żółciowa marskość wątroby, mukowiscydoza, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	13
Spis treści	14
Skróty i akronimy	17
1 Cel analizy klinicznej	19
2 Analiza problemu decyzyjnego	20
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	20
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	20
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	22
2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania.....	23
3 Metody wykonania analizy klinicznej	24
3.1 Kryteria włączenia	24
3.2 Kryteria wykluczenia	25
3.3 Źródła danych	25
3.4 Strategia wyszukiwania badań.....	26
3.5 Selekcja informacji.....	31
3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych	32
3.7 Strategia ekstrakcji danych	32
3.8 Analiza statystyczna.....	33
4 Wyniki przeglądu systematycznego	34
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4.1.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	34
4.1.2 Mukowiscydoza	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	42
4.2.1 Metodyka badań randomizowanych	45
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	53
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	55
4.2.4 Zestawienie punktów końcowych.....	61
4.2.5 Charakterystyka populacji.....	65

4.2.5.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	65
4.2.5.2	Mukowiscydoza	75
4.2.6	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	80
5	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	88
5.1	Ocena skuteczności.....	88
5.1.1	Zgon lub przeszczep wątroby.....	89
5.1.2	Stopień przestrzegania zaleceń.....	95
5.1.3	Niepowodzenie leczenia.....	96
5.1.4	Objawy choroby.....	98
5.1.4.1	Ocena objawów choroby łącznie	98
5.1.4.2	Świąd i zmęczenie	99
5.1.4.3	Ocena świądu i zmęczenia.....	104
5.1.4.4	Pozostałe objawy choroby.....	104
5.1.4.5	Ocena pozostałych objawów choroby	112
5.1.5	Schorzenia współistniejące.....	113
5.1.6	Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.....	117
5.1.7	Parametry laboratoryjne	122
5.1.7.1	Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.....	127
5.1.7.2	Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej.....	133
5.1.8	Ocena ryzyka w skali Mayo	136
5.1.9	Analiza histologiczna	137
5.1.9.1	Ocena histologiczna na koniec badania	145
5.1.9.2	Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.....	147
5.1.10	Analiza kwasów żółciowych	148
5.2	Ocena bezpieczeństwa.....	153
5.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	155
6	Mukowiscydoza.....	157
6.1	Ocena skuteczności.....	157
6.1.1	Parametry nielaboratoryjne	162
6.1.2	Parametry laboratoryjne	163
6.1.3	Dodatkowe dowody naukowe	169

6.1.3.1	Badania randomizowane	169
6.1.3.2	Długofalowe obserwacje.....	172
6.2	Ocena bezpieczeństwa.....	177
6.2.1	Zdarzenia niepożądane.....	178
6.2.2	Wyniki dodatkowych dowodów naukowych z długofalowych obserwacji ..	179
7	Ograniczenia.....	181
7.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	181
7.2	Mukowiscydoza.....	183
8	Dyskusja.....	185
8.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	185
8.2	Mukowiscydoza.....	188
9	Wyniki końcowe.....	191
9.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	191
9.2	Mukowiscydoza.....	200
10	Wnioski	202
10.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	202
10.2	Mukowiscydoza.....	203
11	Aneks.....	205
11.1	Ocena skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych - PBC.....	205
11.2	Arkusz oceny badania wg Jadad	244
11.3	Spis badań włączonych do przeglądu.....	245
11.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	251
11.5	Model Mayo.....	252
11.6	Skala Shwachmana-Kulczyckiego	253
11.7	Krytyczna ocena badań	256
11.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	278
	Spis tabel.....	280
	Spis ilustracji.....	283
	Piśmiennictwo	285

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ADR	zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AlAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza alkaliczna
AMA	przeciwciała antymitochondrialne (ang. <i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	przeciwciała przeciwnjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa
CA	kwask cholowy
CDCA	kwask chenodeoksycholowy
CFALD	cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. <i>Cystic fibrosis-associated liver disease</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
GGN	górną granicę normy
GGTP	gamma-glutamylotransferaza
ICG	angiografia indocyjaninowa (ang. <i>indocyanine green angiography</i>)
Ig	immunoglobuliny
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
KOMP	komparator (placebo lub brak leczenia)
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
N _i	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N _k	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
PBC	pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. <i>primary biliary cirrhosis</i>)
PLA	placebo
p	poziom istotności statystycznej

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SKS	skala Shwachmana i Kulczyckiego (ang. <i>Shwachman-Kulczycki score</i>)
SMA	przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang. <i>anti-smooth muscle antibodies</i>)
TAU	tauryna
TIV	czas przejścia znacznika do jelit (ang. <i>time of intestinal visualization, TIV</i>)
UDCA	kwasek ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)
UDCAp	chorzy, u których stosowanie kwasu ursodeoksycholowego rozpoczęto po rozpoznaniu objawów smółkowej niedrożności jelit
UDCAw	chorzy, u których stosowanie kwasu ursodeoksycholowego rozpoczęto po pojawieniu się objawów choroby wątroby
WZW	zapalenie wątroby
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego (Poursan®, PRO.MED.CS) w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium.

Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego¹, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej).

Wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, na potrzeby niniejszej analizy, jako komparator wykorzystano placebo (lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego ([REDACTED] *Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Warszawa, lipiec 2015).*

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie:

Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Warszawa, lipiec 2015.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*. Wybrany komparator dla kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby stanowi placebo (lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego).

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">• chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby;*• chorzy z mukowiscydozą.**
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">• kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• placebo lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>pierwotna żółciowa marskość wątroby:</u></p> <p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• zgon;• przeszczep wątroby;• przeżycie bez przeszczepu wątroby;• stopień przestrzegania zaleceń (ang. <i>compliance</i>);• niepowodzenie leczenia;• objawy choroby (w tym świąd i zmęczenie);• schorzenia współistniejące;• ocena stopnia zaawansowania histologicznego;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• parametry laboratoryjne (w tym stężenie bilirubiny oraz aktywność fosfatazy alkalicznej, ALAT, AspAT i γ-glutamylotransferazy);• ocean ryzyka w skali Mayo;• analiza histologiczna wątroby;• analiza kwasów żółciowych (stężenie kwasów żółciowych w surowicy, udział poszczególnych kwasów żółciowych wśród wszystkich kwasów żółciowych w żółci); <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• ciężkie zdarzenia niepożądane,• inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane. <p><u>mukowiscydoza:</u></p> <p><u>ocena skuteczności:</u></p> <p>- parametry nielaboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none">• zmiana oceny w skali Shwachmana-Kulczyckiego,• masa ciała,• % wzrost masy ciała,• percentyl masy ciała,• grubość fałdu podłopatkowego,• grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia,• obwód mięśni ramienia. <p>- parametry laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none">• stężenie GGTP,• stężenie 5-nukleotydu,• stężenie ASpAT,• stężenie ALP,• stężenie ALAT,• stężenie bilirubiny,• stężenie albumin,• stężenie prealbumin,• wskaźnik INR,• dobowe wydalanie tłuszczu,• liczba dostarczanych kcal/24h,• białko dostarczane,• % eliminacji znacznika z dróg żółciowych po 45 i 60 min,• wskaźnik eliminacji z osocza ICG,• wskaźnik retencji ICG po 20 min,• stężenie UDCA,• stężenie CA,• stężenie CDCA, <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• ciężkie zdarzenia niepożądane,• inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

* ze względu na brak jednoznacznej definicji początkowego stadium choroby, do analizy włączono badania niezależnie od stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby; ** ze względu na spodziewaną niewielką

liczbę dowodów naukowych, a także niewielką populację chorych, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego (mukowiscydoza ma cechy choroby sierocej), w analizie nie ograniczono się do badań w których kryterium włączenia były uwzględnione zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. W populacji chorych z mukowiscydozą nie ograniczono się do chorych w wieku 6-18, co wynika ze wskazania refundacyjnego, które jest szersze niż wskazanie rejestracyjne; ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; ALP – fosfataza alkaliczna; ICG – angiografia indocyjaninowa (ang. *indocyanine green angiography*); UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*); CA – kwas cholowy; CDCA – kwas chenodeoksycholowy.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według [redacted] w Polsce występuje 150-350 przypadków PBC na mln mieszkańców, z czego 70% pacjentów ma początkowe stadium choroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku – pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium.

Tab. 2. Pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium – dane epidemiologiczne dla Polski.

Ludność w Polsce*	Liczba osób z PBC**	Liczba osób z początkowym stadium PBC – populacja docelowa**
38 478 602	8 658 (5 772 – 11 544)	6 061 (4 040 – 8 081)

*opracowano na podstawie danych GUS – dane aktualne na dzień 31.12.2014⁴; **obliczono na podstawie opinii [redacted]

W Polsce szacuje się rozpowszechnienie mukowiscydozy na ok. 1500 przypadków.⁵

Według [redacted] spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę 10-26% ma klinicznie istotną chorobę wątroby oraz 7-13% - marskość wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku – pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą.

Tab. 3. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą – dane epidemiologiczne dla Polski.

Liczba osób z mukowiscydozą ⁵	Klinicznie istotna choroba wątroby (10-26%)*	Marskość wątroby (7-13%)*	Populacja ogólna – docelowa*
1500	270 (150-390)	150 (105-195)	420 (255-585)

* obliczono na podstawie opinii [redacted]

Szczegółowy opis danych epidemiologicznych przedstawiono w osobnym dokumencie: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX *Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Warszawa, lipiec 2015.*

2.4 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania

Kwas ursodeoksycholowy nie jest aktualnie refundowany w Polsce.⁶

W wykazie leków refundowanych (na dzień 1 lipca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium).⁶

3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia

Populacja (P):

- chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby*;
- chorzy z mukowiscydozą.†

Interwencja (I):

- kwas ursodeoksycholowy niezależnie od dawkowania‡

Komparatory (C):

- placebo lub brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego

Punkty końcowe (O):

- zgodnie z tab. 1 w rozdz. 2.2 (analiza przeżycia chorych, przeszczep wątroby, objawy choroby i schorzenia współistniejące, analiza histologiczna, ocena parametrów laboratoryjnych, analiza kwasów żółciowych, zdarzenia niepożądane)

Rodzaj badań (S):

- pierwotne kontrolowane badania kliniczne z randomizacją;
- opracowania wtórne: do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego (co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami.

* Ze względu na brak jednoznacznej definicji początkowego stadium choroby, do analizy włączono badania niezależnie od stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby.

† Ze względu na spodziewaną niewielką liczbę dowodów naukowych, a także niewielką populację chorych, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego (mukowiscydoza ma cechy choroby sieroczej), w analizie nie ograniczono się do badań w których kryterium włączenia były uwzględnione zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. W populacji chorych z mukowiscydozą nie ograniczono się do chorych w wieku 6-18, co wynika ze wskazania refundacyjnego, które jest szersze niż wskazanie rejestracyjne.

‡ Ze względu na wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego elastyczne dawkowanie oraz uzależnienie dawki od masy ciała chorego, w analizie uwzględniono badania niezależnie od stosowanej dawki kwasu ursodeoksycholowego.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

W kolejnym etapie analizy, ze względu na małą liczbę badań klinicznych dla mukowiscydozy, stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych oraz przewlekły i postępujący charakter choroby, rozszerzono kryteria włączenia i uwzględniono także 2 dodatkowe badania randomizowane o niższej wiarygodności (1 badanie nieopublikowane i 1 badanie pierwotnie wykluczone z analizy ze względu na ograniczenia danych) oraz 9 długofalowych badań obserwacyjnych z horyzontem obserwacji powyżej 1 roku – dodatkowe dowody naukowe patrz rozdz. 6.1.3.

3.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- opisy przypadków oraz opinie ekspertów,
- brak publikacji pełnotekstowej.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.3 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 29 czerwca 2015 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 29 czerwca 2015 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 29 czerwca 2015 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 29 czerwca 2015 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych.

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.4 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *the Centre for Reviews and Dissemination*) przeszukiwano z datą odcięcia 29 czerwca 2015 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M., W.W./K.B.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 2-4, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania badań dla obu wskazań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. W przypadku mukowiscydozy, ze względu na niewielką liczbę trafień, nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badań.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Ursodeoxycholic Acid[mh]	3 398
#2	Ursodeoxycholic[tw] OR ursodiol[tw] ORursocholic[tw] OR deoxyursocholic[tw] OR ursodeoxycholate[tw]	4 921
#3	„3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid”[tw] OR „3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid”[tw]	4
#4	proursan[tw] OR ursolvan[tw] OR deleuran[tw] OR destolit[tw] OR urdox[tw] OR urso[tw] OR ursobilane[tw] ORursochol[tw] OR ursofalk[tw] OR ursogal[tw] OR ursolite[tw] OR “cholite-ursan”[tw] OR cholofalk[tw] OR biliepar[tw] OR ursocam[tw] OR ursopol[tw]	105
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 949
#6	Liver Cirrhosis, Biliary[mh]	7 053
#7	Cirrhosis[tw] OR Cirrhoses[tw]	101 912
#8	Primary[tw] AND Biliary[tw]	12 582

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	#7 AND #8	7 747
#10	#6 OR #9	9 659
#11	#5 AND #10	1 034
#12*	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	972 505
#13**	{systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	253 260

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	#12 OR #13	1 172 349
#15	#11 AND #14	208

* Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version;

** U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health

http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 24.06.2015 r.].

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Ursodeoxycholic Acid[mh]	3 398
#2	Ursodeoxycholic[tw] OR ursodiol[tw] ORursocholic[tw] OR deoxyursocholic[tw] OR ursodeoxycholate[tw]	4 921
#3	„3 alpha,7 beta-Dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic Acid”[tw] OR „3 alpha,7 beta Dihydroxy 5 beta cholan 24 oic Acid”[tw]	4
#4	poursan[tw] OR ursolvan[tw] OR deleuran[tw] OR destolit[tw] OR urdox[tw] OR urso[tw] OR ursobilane[tw] OR ursochol[tw] OR ursofalk[tw] OR ursogal[tw] OR ursolite[tw] OR “cholit-ursan”[tw] OR cholofalk[tw] OR biliepar[tw] OR ursocam[tw] OR ursopol[tw]	105
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 949
#6	Cystic Fibrosis[mh]	28 996
#7	cystic[tw] AND fibrosis[tw]	41 680
#8	mucoviscidosis[tw] OR “fibrocystic disease”[tw]	2 312
#9	#6 OR #7 OR #8	42 587
#10	#5 AND #9	123

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'ursodeoxycholic acid'/exp	10 160
#2	ursodeoxycholic AND acid	10 785
#3	ursodeoxycholic OR ursodiol ORursocholic OR deoxyursocholic OR ursodeoxycholate	10 908
#4	'3 alpha,7 beta-dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic acid' OR '3 alpha,7 beta dihydroxy 5 beta cholan 24 oic acid'	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#5	proursan OR ursolvan OR deleuran OR destolit OR urdox OR urso OR ursobilane OR ursochol OR ursofalk OR ursogal OR ursolite OR 'cholit-ursan' OR cholofalk OR biliepar OR ursocam OR ursopol	2 201
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12 728
#7	'biliary cirrhosis'/exp	8 025
#8	cirrhosis OR cirrhoses	141 065
#9	primary AND biliary	21 385
#10	#8 AND #9	12 118
#11	#7 OR #10	12 118
#12	#6 AND #11	2 128
#13	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 196 836
#14	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 285 470
#15	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	136 653
#16	#14 AND #5	100 558
#17	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	151 010
#18	#13 OR #16 OR #17	1 326 972
#19	#12 AND #18	320
#20	#19 AND [embase]/lim	300

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'ursodeoxycholic acid'/exp	10 160
#2	ursodeoxycholic AND acid	10 785
#3	ursodeoxycholic OR ursodiol OR ursocholic OR deoxyursocholic OR ursodeoxycholate	10 908
#4	'3 alpha,7 beta-dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic acid' OR '3 alpha,7 beta dihydroxy 5 beta cholan 24 oic acid'	0
#5	proursan OR ursolvan OR deleuran OR destolit OR urdox OR urso OR ursobilane OR ursochol OR ursofalk OR ursogal OR ursolite OR 'cholit-ursan' OR cholofalk OR biliepar OR ursocam OR ursopol	2 201

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12 728
#7	'cystic fibrosis'/exp	52 274
#8	cystic AND fibrosis	64 408
#9	mucoviscidosis OR 'fibrocystic disease'	2 625
#10	#7 OR #8 OR #9	65 334
#11	#6 AND #10	383
#12	#11 AND [embase]/lim	383

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	422
#2	ursodeoxycholic and acid	902
#3	ursodeoxycholic or ursodiol orursocholic or deoxyursocholic or ursodeoxycholate	919
#4	'3 alpha,7 beta-dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic acid' or '3 alpha,7 beta dihydroxy 5 beta cholan 24 oic acid'	0
#5	proursan or ursolvan or deleuran or destolit or urdox or urso or ursobilane or ursochol or ursofalk or ursogal or ursolite or 'cholit-ursan' or cholofalk or biliepar or ursocam or ursopol	111
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1 007
#7	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	239
#8	cirrhosis or cirrhoses	5 609
#9	primary and biliary	1 354
#10	#8 and #9	768
#11	#7 or #10	779
#12	#6 and #11	287
#13	#12 in Cochrane Reviews	38
#14	#12 in Other Reviews	5
#15	#12 in Trials	241
#16	#12 in Economic Evaluations	2
#17	#12 in Cochrane Groups	1

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Ursodeoxycholic Acid] explode all trees	422

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#2	ursodeoxycholic and acid	902
#3	ursodeoxycholic or ursodiol orursocholic or deoxyursocholic or ursodeoxycholate	919
#4	'3 alpha,7 beta-dihydroxy-5 beta-cholan-24-oic acid' or '3 alpha,7 beta dihydroxy 5 beta cholán 24 oic acid'	0
#5	poursan or ursolvan or deleuran or destolit or urdox or urso or ursobilane or ursochol or ursofalk or ursogal or ursolite or 'cholit-ursan' or cholofalk or biliepar or ursocam or ursopol	111
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1 007
#7	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	1 109
#8	cystic and fibrosis	3 692
#9	mucoviscidosis or 'fibrocystic disease'	133
#10	#7 or #8 or #9	3 792
#11	#6 and #10	36
#12	#11 in Cochrane Reviews	7
#13	#11 in Trials	28
#14	#11 in Cochrane Groups	1

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 29.06.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Ursodeoxycholic Acid EXPLODE ALL TREES	30
#2	(Ursodeoxycholic Acid)	49
#3	#1 OR #2	49

3.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W./K.B.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków (D.M., K.B.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad⁷ – patrz aneks 11.2.

Dodatkowo prace oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 11.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań pierwotnych.

3.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (K.B./M.S.) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (D.M.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.8 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Zmienne RR, RD oraz NNT/NNH przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI). Czas odpowiadający parametrom NNT i NNH obliczony został jako średnia ważona liczebnością populacji czasów stosowania leczenia w badaniach. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*).

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2013. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.⁸

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby i mukowiscydozy przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* z datą odciążenia 29 czerwca 2015 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania kwasu ursodeoksycholowego w powyższych wskazaniach, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.[§] Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.4.

4.1.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 7 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. W ramach przeglądu piśmiennictwa z tych badań zidentyfikowano kolejne 2 przeglądy. Spośród 9 zidentyfikowanych opracowań 2 wykluczono**, a pozostałe 7 włączono do analizy jako spełniające kryteria włączenia.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.3 i 11.4.

Poniżej opisano włączone przeglądy:

- Cochrane⁹ (4 publikacje – Gluud 2001, Gong 2007 i Gong 2008 oraz Rudic 2012 – opisano wersję najbardziej aktualną, tj. Rudic 2012),
- Goulis 1999,¹⁰
- Shi 2006,¹¹
- Zhu 2015.¹²

Główne wyniki zawarte we włączonych do analizy przeglądach zebrano w poniższej tabeli. W przeglądach tych, poza przeglądem Zhu 2015, nie włączono innych

[§] Co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych.

** Przyczyny wykluczenia: niewłaściwy język publikacji oraz brak strategii wyszukiwania badań (nie podano liczby włączonych publikacji).

opublikowanych badań randomizowanych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) niż w niniejszej analizie, jednakże część wyników w opisanych poniżej pochodzi z abstraktów konferencyjnych, w tym w przeglądzie Cochrane z abstraktów dotyczących 3 dodatkowych badań RCT poza analizowanymi w niniejszym przeglądzie. W przeglądzie Zhu 2015 analizowano również badania dla kwasu ursodeoksycholowego (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) stosowanego w skojarzeniu, co nie stanowiło przedmiotu niniejszej analizy. W badaniu tym istnieje możliwość wydzielenia wyników z odpowiednich badań. Zgodnie z wynikami opisanych poniżej przeglądów nie wykazano istotnych różnic pomiędzy UDCA i placebo lub brakiem leczenia w odniesieniu do liczby zgonów, liczby zgonów lub przeszczepów wątroby, świądu i zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych. UDCA może jednakże znacznie poprawiać parametry biochemiczne wątroby oraz opóźniać postęp choroby.

Przeгляд **Cochrane**⁹ miał na celu analizę korzyści i szkodliwych efektów stosowania UDCA w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*, PBC). Poszukiwano badań RCT w bazach *The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register*, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *ScienceCitation Index Expanded*, *LILACS*, *Clinicaltrials.gov* i *the WHO International Clinical Trials Registry Platform* z datą odcięcia styczeń 2012. Do analizy włączono 16 RCT obejmujących 1447 pacjentów z PBC (14 badań dla UDCA vs placebo i 2 badania dla UDCA vs brak leczenia). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy UDCA i placebo lub brakiem leczenia w odniesieniu do liczby zgonów (RR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,42]), liczby zgonów lub przeszczepów wątroby (RR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,25]), ciężkich ZN (RR=0,87 [95%CI: 0,68; 1,12]) lub innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych (RR=1,46 [95%CI: 0,83; 2,56]). Wykazano również, że ocena jakości badań (ang. *risk of bias*), zaawansowanie choroby na początku badania, dawka UDCA i czas trwania badań nie miały istotnego wpływu na efekt interwencji w odniesieniu do liczby zgonów oraz liczby zgonów lub przeszczepów wątroby. UDCA nie miał też wpływu na występowanie świądu (RR=0,96 [95%CI: 0,84; 1,09]) czy zmęczenia (RR=0,90 [95%CI: 0,81; 1,00]). Dwa badania raportowały liczbę chorych z żółtaczką – wyniki metaanalizy dla efektów stałych wykazały istotnie statystyczne zmniejszenie występowania żółtaczki u chorych z UDCA w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia (RR=0,35 [95%CI: 0,14; 0,90]), podczas gdy wynik dla modelu efektów losowych nie był istotny statystycznie (RR=0,56 [95%CI: 0,06; 4,95]). Nie wykazano istotnego wpływu UDCA na ciśnienie wrotne, występowanie żylaków, krwawień z żylaków, wodobrzusza i encefalopatii. UDCA związany był z istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia bilirubiny w surowicy (MD=-8,69 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -13,90; -3,48]) i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy (MD=-257,09 U/l [95% CI: -306,25; -207,92]) w porównaniu z placebo lub brakiem interwencji. Kwas ursodeoksycholowy wydawał się również poprawiać poziom gamma-glutamylotransferazy w surowicy, aminotransferaz, stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia immunoglobulin M w osoczu oraz wywierać korzystny wpływ na stopień zaawansowania histologicznego (model efektów losowych: RR=0,62 [95%CI: 0,44;

0,88]). Podsumowując, w przeglądzie Cochrane nie wykazano istotnych korzyści ze stosowania UDCA w odniesieniu do liczby zgonów, liczby zgonów lub przeszczepów wątroby, świądu lub uczucia zmęczenia u pacjentów z PBC. Kwas ursodeoksycholowy wydaje się mieć korzystny wpływ na parametry biochemiczne wątroby i postęp histologiczny choroby w porównaniu z grupą kontrolną.

Opracowanie **Goulis 1999**¹⁰ miało na celu ocenę skuteczności UDCA w leczeniu chorych z PBC. W tym celu przeprowadzono metaanalizę badań RCT i faz typu *switch-over* dotyczących porównania UDCA z placebo, odnalezionych w ramach przeglądu elektronicznych baz danych (MEDLINE i EMBASE; data odcięcia lipiec 1998) oraz przeszukiwania referencji badań przeglądowych i abstraktów konferencji międzynarodowych. Poszukiwano badań anglojęzycznych ze średnim okresem obserwacji dłuższym niż 6 mies. oraz obejmujących jedynie chorych z PBC. W ramach wyszukiwania odnaleziono 17 publikacji – 11 badań RCT (obejmujących 1272 pacjentów) i 6 raportów dotyczących faz *switch-over* (wszystkie dotyczące przedłużonych obserwacji badań RCT, w których chorzy leczeni placebo przeszli na leczenie UDCA). UDCA wywierał korzystny wpływ na parametry biochemiczne wątroby w większości włączonych badań, ale nie w odniesieniu do objawów lub postępu choroby (pogorszenie stanu histologicznego). Wyniki metaanalizy wykazały brak różnic między UDCA i placebo w odniesieniu do odsetka zgonów (OR=1,21 [95%CI: 0,71; 2,04]), zgonów związanych z chorobami wątroby (OR=0,72 [95%CI: 0,22; 2,32]), przeszczepów wątroby (OR=1,27 [95%CI: 0,78; 2,07]), zgonów lub przeszczepów wątroby (OR=1,26 [95%CI: 0,87; 1,82]) oraz rozwoju powikłań w następstwie chorób wątroby (OR=1,11 [95%CI: 0,64; 1,92]). Wyniki faz typu *switch-over*, z dłuższego okresu obserwacji, nie wpłynęły na wyniki metaanalizy. Autorzy wnioskują, że opublikowane badania RCT nie wskazują na korzyści terapeutyczne ze stosowania UDCA u chorych z PBC.

Celem publikacji **Shi 2006**¹¹ była analiza długotrwałego wpływu średnich dawek UDCA w leczeniu chorych z PBC. W tym celu przeprowadzono metaanalizę badań RCT dotyczących porównania UDCA w średnich dawkach z placebo lub brakiem leczenia. Wyszukiwanie badań przeprowadzono w elektronicznych bazach danych (w tym MEDLINE, EMBASE, Cochrane, *Science Citation Index* i PUBMED; data odcięcia listopad 2005) oraz ręcznie przeszukując referencje. Włączono 7 badań RCT i 6 raportów dotyczących przedłużonych obserwacji tych badań, łącznie obejmujących 1038 pacjentów. Zgodnie z wynikami badań UDCA może znacznie poprawić parametry biochemiczne wątroby, ale nie miał żadnego wpływu na świąd i zmęczenie. UDCA może opóźnić postęp choroby, zwłaszcza u pacjentów we wczesnym stadium PBC. Wyniki metaanalizy wskazują na znaczące zmniejszenie występowania przeszczepów wątroby (OR=0,65, p=0,01) w grupie UDCA. Również liczba zgonów lub przeszczepów wątroby była mniejsza w grupie UDCA, ale wynik był na granicy istotności statystycznej: OR=0,76, p=0,05 (model efektów stałych; OR=0,77, p=0,3 – model efektów losowych). Liczba zgonów była zbliżona w analizowanych grupach (OR=1,01, p=ns). W przypadku analiz wrażliwości obejmujących: 1) badania, w których grupę kontrolną stanowiło

placebo; 2) badania trwające ≥ 48 m-cy; 3) badania z liczbą pacjentów ≥ 100 , wykazano znaczące zmniejszenie występowania przeszczepów wątroby oraz zgonów lub przeszczepów wątroby w grupie UDCA. Autorzy publikacji wnioskuje, że długotrwałe leczenie średnimi dawkami UDCA może poprawić parametry biochemiczne wątroby i przeżycie wolne od przeszczepu wątroby u pacjentów z PBC. Ponadto terapia UDCA może opóźnić postęp choroby (tj. progresję w odniesieniu do oceny histologicznej) u pacjentów we wczesnym stadium PBC.

Celem publikacji **Zhu 2015**¹² było porównanie monoterapii UDCA oraz terapii skojarzonych UDCA z metotreksatem, kortykosteroidami, kolchicyną i bezafibratem w odniesieniu do zgonów lub przeszczepów wątroby i zdarzeń niepożądanych u chorych z PBC. W tym celu przeprowadzono metaanalizę (sieciową i parami) badań RCT odnalezionych w przeglądzie przeprowadzonym w bazach PubMed, *the Cochrane Library* i Scopus (data odcięcia 31 sierpień 2014). Włączono 31 publikacji, w tym 13 dotyczących UDCA w monoterapii w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia, które włączono również do niniejszej analizy. W przypadku porównania UDCA w monoterapii z brakiem aktywnego leczenia wyniki metaanalizy dotyczące liczby zgonów lub przeszczepów wątroby oraz zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie, odpowiednio (metaanaliza parami/sieciowa): UDCA vs PLA, HR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,31], p=ns/ HR=0,78 [95%CI: 0,45; 1,27], p=ns oraz UDCA vs PLA, HR=0,96 [95%CI: 0,64; 1,44], p=ns/ HR=0,95 [95%CI: 0,59; 1,56], p=ns.

Tab. 11. Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych włączonych do analizy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UDCA w pierwotnej żółciowej marskości wątroby.

Punkt końcowy	Cochrane	Goulis 1999**	Shi 2006***	Zhu 2015
Zgon	UDCA vs PLA, RR=0,97 [95%CI: 0,67; 1,42], p=ns	UDCA vs PLA, OR=1,21 [95%CI: 0,71; 2,04], p=ns/ OR=1,18 [95%CI: 0,70; 1,99], p=ns*	UDCA vs PLA, OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,58], p=1,0	-
Zgony związane z chorobami wątroby	-	UDCA vs PLA, OR=0,72 [95%CI: 0,22; 2,32], p=ns/ OR=0,74 [95%CI: 0,24; 2,30], p=ns*	UDCA vs PLA, OR=1,05 [95%CI: 0,54; 1,06], p=0,9	-
Przeszczep wątroby	UDCA vs PLA, RR=0,89 [95%CI: 0,59; 1,36], p=ns	UDCA vs PLA, OR=1,27 [95%CI: 0,78; 2,07], p=ns/ OR=1,21 [95%CI: 0,75; 1,95], p=ns*	UDCA vs PLA, OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,58], p=0,6	-
Zgon/przeszczep wątroby	UDCA vs PLA, RR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,25], p=ns	UDCA vs PLA, OR=1,26 [95%CI: 0,87; 1,82], p=ns/ OR=1,20 [95%CI: 0,75; 1,95], p=ns*	UDCA vs PLA, OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,58], p=0,6	UDCA vs PLA, HR=0,93 [95%CI: 0,65; 1,31], p=ns/

Punkt końcowy	Cochrane	Goulis 1999**	Shi 2006***	Zhu 2015
		0,83; 1,74], p=ns*		HR=0,78 [95%CI: 0,45; 1,27], p=ns##
Dekompensacja marskości wątroby	-	-	UDCA vs PLA, OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,58] , p=0,8	-
Zdarzenia niepożądane (ZN)	UDCA vs PLA, ciężkie ZN: RR=0,87 [95%CI: 0,68; 1,12], p=ns; inne niż ciężkie ZN: RR=1,46 [95%CI: 0,83; 2,56], p=ns	UDCA vs PLA, OR=0,69 [95%CI: 0,33; 1,46], p=ns/ OR=0,78 [95%CI: 0,38; 1,63], p=ns*	UDCA vs PLA, OR=0,99 [95%CI: 0,62; 1,58] , p=0,4	UDCA vs PLA, HR=0,96 [95%CI: 0,64; 1,44], p=ns/ HR=0,95 [95%CI: 0,59; 1,56], p=ns##
Powikłania w następstwie chorób wątroby	-	UDCA vs PLA, OR=1,10 [95%CI: 0,64; 1,90], p=ns/ OR=1,19 [95%CI: 0,56; 2,53], p=ns*	-	-
Niepowodzenie leczenia*	-	UDCA vs PLA, OR=1,63 [95%CI: 1,18; 2,25], p=bd/ OR=1,53 [95%CI: 0,97; 2,42], p=ns*	-	-
Pogorszenie stopnia zaawansowania histologicznego###	UDCA vs PLA, RR=0,62 [95%CI: 0,44; 0,88], p=0,008	-	-	-
Inne wybrane zdarzenia	UDCA vs PLA, świad: RR=0,96 [95%CI: 0,84; 1,09], p=ns; zmęczenie: RR=0,90 [95%CI: 0,81; 1,00], p=0,059; żółtaczka: RR=0,35 [95%CI: 0,14; 0,90], p=ns	-	-	-
Stężenie bilirubiny w surowicy, $\mu\text{mol/l}$	UDCA vs PLA, MD=-8,69 [95%CI: -13,90; -3,48], p=0,001	-	-	-
Aktywność fosfatazy	UDCA vs PLA,	-	-	-

Punkt końcowy	Cochrane	Goulis 1999**	Shi 2006***	Zhu 2015
alkalicznej w surowicy, U/l	MD=-257,09 [95% CI: -306,25; -207,92], p<0,00001			
Stężenie gamma-glutamylotransferazy, U/l	UDCA vs PLA, MD=-277,57 [95% CI: -337,84; -217,30], p<0,00001	-	-	-
Aktywność aminotransferazy asparaginianowej, U/l	UDCA vs PLA, MD=-35,59 [95% CI: -42,88; -28,30], p<0,00001	-	-	-
Aktywność aminotransferazy alaninowej, U/l	UDCA vs PLA, MD=-34,68 [95% CI: -43,04; -26,33], p<0,00001	-	-	-
Stężenie cholesterolu całkowitego, mmol/l	UDCA vs PLA, MD=-0,78 [95%CI: -1,04; -0,52], p=0,001	-	-	-
Stężenie IgM w osoczu, g/l	UDCA vs PLA, MD=-1,33 [95%CI: -1,81; -0,86], p=0,001	-	-	-

* różne metody obliczeń (Mantel-Haenszel/DerSimonian i Laird); **wyniki badań RCT (bez faz *switch-over*); # różne definicje niepowodzenia leczenia we włączonych badaniach; *** wyniki z publikacji głównych włączonych badań; ### metaanaliza parami (ang. *pairwise meta-analysis*)/metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); ### w przeglądzie Cochrane istotność statystyczna wykazano również dla części parametrów histologicznych ocenionych w badaniu Pares 2000 (stopień zaawansowania histologicznego, martwica kęsowa, ocena proliferacji przewodników, ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej).

4.1.2 Mukowiscydoza

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 5 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu. Spośród 5 zidentyfikowanych opracowań 3 wykluczono^{††} (w tym 1 badanie wykluczone również

^{††} Przyczyny wykluczenia: poglądowy charakter publikacji, zestawienie badań przeglądowych dotyczących leczenia mukowiscydozy (brak ukierunkowania na schorzenia wątroby) wyszukiwanych w jednej bazie danych (Cochrane) oraz brak strategii wyszukiwania badań (nie podano liczby włączonych publikacji).

we wskazaniu PBC), a pozostałe 2 włączono do analizy jako spełniające kryteria włączenia.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 11.3 i 11.4.

Poniżej opisano włączone przeglądy:

- Cheng 1997,¹³
- Cochrane 2014.¹⁴

Oba odnalezione przeglądy dotyczyły leczenia dzieci i dorosłych z mukowiscydozą. W badaniu Cheng 1997 nie przedstawiono metaanalizy wyników włączonych do przeglądu. Wyniki zawarte w przeglądzie Cochrane 2014 zebrano w poniższej tabeli.

Celem opracowania **Cheng 1997**¹³ była ocena skuteczności terapii kwasem urodeksychołowym u dorosłych i dzieci z mukowiscydozą, niezależnie od stopni zaawansowania uszkodzeń wątroby i mukowiscydozy. W tym celu w bazach danych Medline i Embase poszukiwano badań oceniających skuteczność stosowania kwasu ursodeksychołowego, przyjmowanego doustnie przez co najmniej 3 miesiące u chorych z mukowiscydozą, zdiagnozowaną na podstawie objawów klinicznych i potwierdzoną testem potowym lub genetycznym. Do przeglądu włączono 3 badania spełniające kryteria włączenia: O'Brien 1992 (UDCA vs brak leczenia), Merli 1994 (UDCA vs placebo) i Colombo 1996 (UDCA vs placebo). Odnaleziono również jedno nie spełniające kryteriów włączenia badanie nieopublikowane i przedstawiono jego wyniki, choć formalnie nie włączono go do przeglądu. Badania różniły się między sobą m.in. udziałem chorych ze schorzeniami wątroby (20% w badaniu Merli 1994 i po 100% w badaniach O'Brien 1992 i Colombo 1996), dawkowaniem UDCA (10-20 mg/kg/dzień) oraz okresem obserwacji (horyzont czasowy: 6-12 miesięcy). W dwóch badaniach (Merli 1994 i Colombo 1996) pacjenci dodatkowo przyjmowali taurynę. Do badania nie włączono grupy pacjentów przyjmujących UDCA i taurynę. Z powodu braku odpowiednich danych odnośnie predefiniowanych punktów końcowych autorzy przeglądu nie zamieścili formalnej metaanalizy wyników badań. Na podstawie wyników dotyczących zmiany masy ciała i grubości fałdu skórniego, a także oceny poprawy wyników pacjentów włączonych do analizy w zakresie enzymów wątrobowych stwierdzono, że zebrane dane dostarczają pewnych dowodów świadczących o korzystnym wpływie stosowania UDCA na funkcjonowanie wątroby u pacjentów z mukowiscydozą, ale nie można na ich podstawie wnioskować o skuteczności stosowania analizowanego leku w prewencji chorób wątroby u tej grupy chorych.

Autorzy opracowania **Cochrane 2014**¹⁴ mieli na celu analizę dowodów świadczących o tym, że UDCA poprawia wskaźniki wątrobowe, zmniejsza ryzyko przewlekłej choroby wątroby i poprawia wyniki ogólne u pacjentów z mukowiscydozą. W tym celu przeprowadzono metaanalizę badań RCT dotyczących stosowania UDCA u pacjentów z mukowiscydozą, w horyzoncie czasowym do 12 miesięcy. Badania wyszukiwano w

rejestrze *Cochrane Group's Cystic Fibrosis Trials Register*, w której zawarte są wyniki wyszukiwania w elektronicznych bazach danych: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE oraz EMBASE, a także wyniki ręcznego wyszukiwania w czasopismach: *Pediatric Pulmonology* i *the Journal of Cystic Fibrosis* oraz prace nieopublikowane – data ostatniego wyszukiwania w rejestrze: 29 maja 2014 r. Do przeglądu włączono 3 badania (118 pacjentów w wieku od 4 do 32 lat) porównujące stosowanie UDCA w dawkach od 10 do 20 mg/kg/dzień w porównaniu z placebo lub z brakiem dodatkowego leczenia u chorych z mukowiscydozą: O'Brien 1992 (UDCA vs brak leczenia), Merli 1994 (UDCA vs placebo) i Colombo 1996 (UDCA vs placebo). Sposób prowadzenia dwóch badań przyczynił się do tego, że dane mogły być analizowane jedynie w podzbiorach pacjentów. Do analizy nie włączono chorych przyjmujących dodatkowo taurynę. Na podstawie wyników z dwóch badań (30 uczestników) nie stwierdzono istotnych różnic w zmianie wagi (średnia różnica -0,90 kg [95% CI: -1,94; 0,14]). Poprawę wydzielania żółci raportowano w jednym badaniu i nie stwierdzono w tym zakresie istotnej zmiany na koniec leczenia. Autorzy publikacji wnioskują, że nie ma wystarczających dowodów potwierdzających zasadność rutynowego stosowania UDCA u pacjentów z mukowiscydozą. Podkreślono jednak, że w świetle pozytywnych wyników wstępnych oraz ze względu na brak innej skutecznej metody zapobiegania lub leczenia chorób wątroby związanych z mukowiscydozą, bardzo ważne jest przeprowadzenie dużego, wielośrodkowego badania RCT w tym zakresie.

Tab. 12. Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych włączonych do analizy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UDCA w mukowiscydozie.

Punkt końcowy	Cochrane 2014
Zgon	UDCA (n/N): 0/12 KOMP (n/N): 0/18 OR=na*
Zgony związane z chorobami wątroby	UDCA (n/N): 0/12 KOMP (n/N): 0/18 OR=na*
Brak normalizacji aktywności jakiegokolwiek raportowanego enzymu wątrobowego	UDCA vs KOMP OR= 0,09 [95% CI (n/N): 0,01; 1,24] p=0,072
Brak normalizacji aktywności wszystkich raportowanych enzymów wątrobowych	UDCA (n/N): 0/8 KOMP (n/N): 0/8 OR=na
Brak normalizacji aktywności 5'-nukleotydu	UDCA vs KOMP OR= 0,50 [95% CI (n/N): 0,03; 8,9] p=bd
Brak normalizacji aktywności transaminazy	UDCA vs KOMP

Punkt końcowy	Cochrane 2014
aspartanowej	OR= 11,0 [95% CI (n/N): 0,43; 284,30] p=0,15
Brak normalizacji aktywności transaminazy alaninowej	UDCA vs KOMP OR= 0,41 [95% CI (n/N): 0,04; 4,01] p=0,45
Brak normalizacji aktywności transferazy γ -glutaminowej	UDCA vs KOMP OR= 0,33 [95% CI (n/N): 0,02; 6,65] p=0,47
Potrzeba przeszczepu wątroby	UDCA vs KOMP OR= 2,79 [95% CI (n/N): 0,10; 74,63] p=0,54
Zmiana wagi, kg	UDCA vs KOMP WMD= 0,90 [95% CI (n/N): -1,94; 0,14] p=0,091
Eskalacja nadciśnienia wrotnego	UDCA (n/N): 0/12 KOMP (n/N): 0/18 OR=na*
Eskalacja powikłań lub nadciśnienia wrotnego	UDCA (n/N): 0/12 KOMP (n/N): 0/18 OR=na*

KOMP – komparator (placebo lub brak leczenia); UDCA – kwas ursodeoksycholowy.

*Wyniki w badaniach RCT nie były zdefiniowane jako punkty końcowe.

Włączone do opracowań wtórnych badania pierwotne zostały uwzględnione w niniejszej analizie (patrz rozdz. 4.2).

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 55 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Dodatkowo, w ramach przeglądu piśmiennictwa odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano kolejne 2 opracowania wtórne.

Ostatecznie do analizy włączono 13 randomizowanych badań klinicznych (38 publikacji pełnotekstowych) i 4 opracowania wtórne (7 publikacji) dotyczące pierwotnej żółciowej marskości wątroby oraz 3 randomizowane badania kliniczne (4 publikacje) i 2 opracowania wtórne (2 publikacje) dotyczące mukowiscydozy. Spośród analizowanych grup w badaniach, do analizy włączono tylko grupy zgodne z celem pracy.

Dodatkowo, mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter mukowiscydozy i stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych, do analizy włączono także 2 dodatkowe badania randomizowane (1 badanie nieopublikowane^{##} i 1 badanie pierwotnie wykluczone), 9 długofalowych badań obserwacyjnych (8 publikacji i 1 badanie nieopublikowane)

Diagram wg QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (w tym badań wtórnych), przedstawiono na rysunku poniżej.

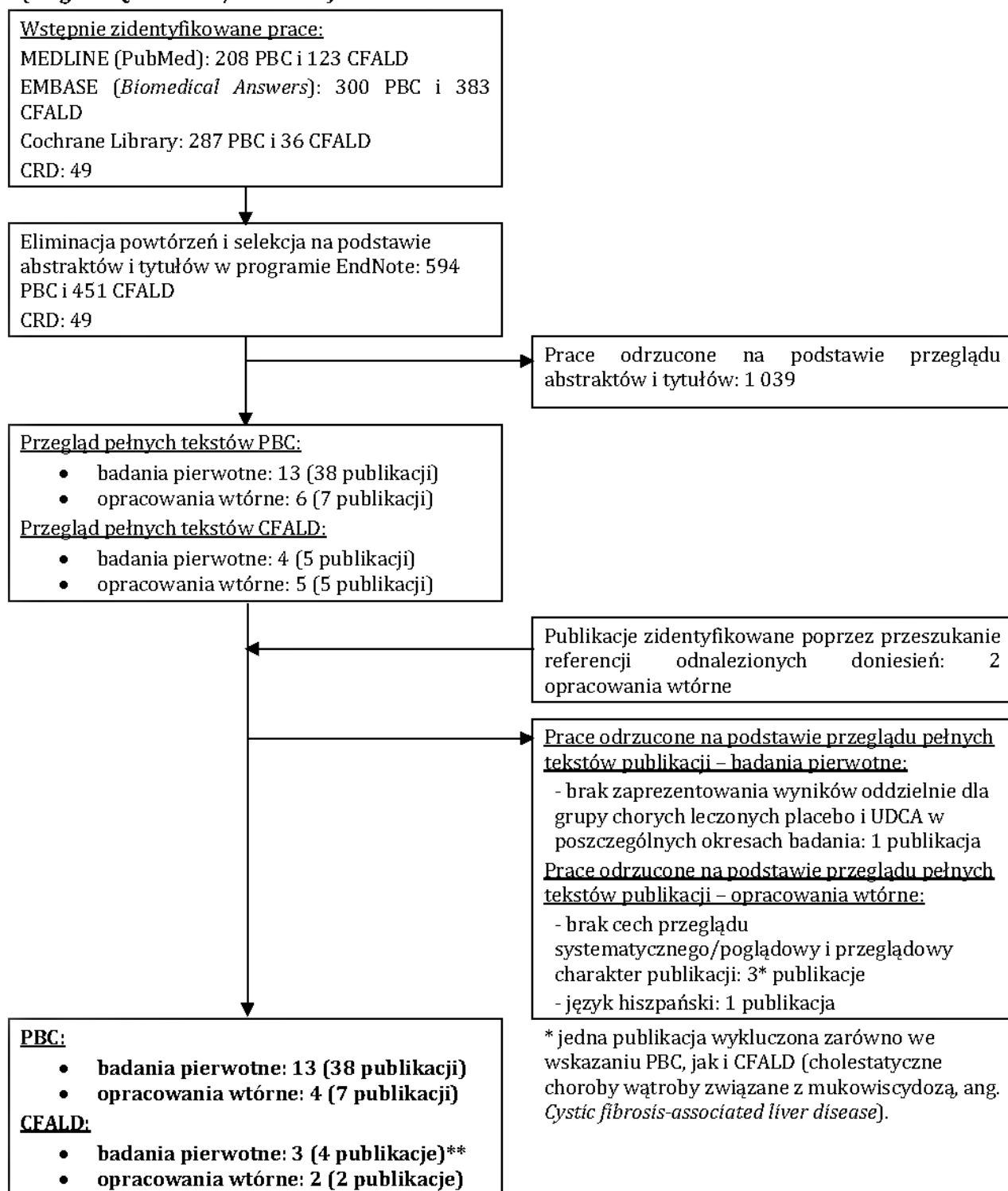
W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pragmatycznych, tj. badań randomizowanych bez określonych protokołem kryteriów włączenia, na podstawie których możliwa byłaby ocena i porównanie skuteczności praktycznej kwasu ursodeoksycholowego z technologiami alternatywnymi.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.3. Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 11.4.

^{##} Badania nieopublikowane zidentyfikowano na podstawie Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*).

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego (diagram QUOROM¹⁵/PRISMA¹⁶).



** rozszerzająco w analizie uwzględniono dodatkowe dowody naukowe: 2 badania randomizowane (1 publikacja badania pierwotnie wykluczonego i 1 badanie nieopublikowane); 9 długofalowych badań obserwacyjnych (8 publikacji i 1 badanie nieopublikowane); dane dotyczące skuteczność UDCA w CFALD w ramach badań nieopublikowanych zidentyfikowano z Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*).

4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Badania włączone do analizy były kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją. 12 z 13 badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu Papatheodoridis 2002 nie podano informacji dotyczącej zaślepienia chorych. 9 badań miało charakter wieloośrodkowy, 3 badania zostały przeprowadzone w jednym ośrodku, natomiast w 1 badaniu (Leuschner 1989) nie podano informacji dotyczącej liczby i lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu.

Do badań włączono łącznie od 12 do 192 chorych z choroby z pierwotną żółciową marskością wątroby (odpowiednio w badaniach Hwang 1993 i Pares 2000). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w podrozdziale 4.2.3. W 11 badaniach chorych randomizowano do grup kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) i placebo. W badaniu Papatheodoridis 2002 chorych randomizowano do grup UDCA i kontrolnej (brak stosowania UDCA). W badaniu Vuoristo 1995 chorych randomizowano do grup UDCA, kolchicyny i placebo (w analizie uwzględniono jedynie grupy UDCA i placebo).

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.1.

Okres obserwacji chorych w badaniach wynosił od 24 tygodni w badaniu Oka 1990 do 7 lat w badaniu Papatheodoridis 2002 (mediana okresu obserwacji w grupie UDCA). W 7 badaniach okres obserwacji wynosił 2 lata. W analizie uwzględniono jedynie randomizowane fazy badań. Dla badań Combes 1995, Hwang 1993 i Lindor 1994 nie uwzględniono przedłużonych obserwacji (odpowiednio: 2-4 lata, mediana 20 mies. i do 8 dodatkowych lat) ze względu na brak randomizacji i grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali kwas ursodeoksycholowy).

W badaniu Papatheodoridis 2002 14 chorych (33%) z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie UDCA po medianie 3,5 (zakres: 2-8) roku po randomizacji (*crossover*) na własne życzenie.

Skuteczność leczenia w badaniu Poupon 1991 oszacowano w oparciu o następujące punkty końcowe: podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 $\mu\text{mol/l}$ lub stężenie > 200 $\mu\text{mol/l}$ w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 mies.; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzenia niepożądanego. Jeżeli raportowano niepowodzenie leczenia zgodnie z powyższymi kryteriami, dozwolone było u chorych, u których stan kliniczny uległ pogorszeniu, otrzymanie innego leczenia, w tym UDCA.

W badaniu Hwang 1993 chorzy otrzymywali UDCA lub placebo przez 3 miesiące. Następnie następowała zmiana stosowanego leczenia (*crossover*) na odpowiednio

placebo i UDCA. W analizie uwzględniono wyniki z pierwszego okresu badania (3 miesiące, przed *crossover*).

W badaniach kwas ursodeoksycholowy stosowano w dawkach od 8,7 do 16 mg/kg m.c.

W większości badań analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). W badaniu Leuschner 1989 2 chorych z grupy placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie. W badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994 i Oka 1990 nie podano informacji o liczebności populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT.

W badaniach nie została sformułowana hipoteza kliniczna. Przedstawiono natomiast szczegółowy protokół i opisano metody statystyczne. Liczebność próby uzasadniono w 6 badaniach.

Mukowiscydoza

Badania włączone do analizy były kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją.

W badaniu Colombo 1996 obserwowano chorych przez 12 miesięcy, w badaniach Merli 1994 i O'Brien 1992 – przez okres 6 miesięcy.

W badaniach kwas ursodeoksycholowy stosowano w dawkach od 12 do 20 mg/kg m.c.

Do badań włączono łącznie od 12 do 55 chorych z choroby mukowiscydozą (odpowiednio badanie O'Brien 1992 i Merli 1994). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w podrozdziale 4.2.3.

W badaniu Colombo 1996 chorych randomizowano do grup UDCA i placebo, a następnie w obrębie grup losowo przydzielano do podgrup stosujących taurynę lub placebo (4 ramiona). Badanie Merli 1994 było badaniem naprzemiennym. Chorzy byli randomizowani do grupy UDCA i UDCA z skojarzeniem z tauryną. Wyniki 6 miesięcznych obserwacji porównano z analogicznym okresem bez leczenia (grupa placebo), a przydział chorych do sekwencji „leczenia”-„brak leczenia” był przeprowadzany w sposób losowy. Między poszczególnymi okresami badania chorzy byli w 1 miesięcznym okresie „wymywania” (ang. *washout period*).

Zaburzenia czynności wątroby były formalnym kryterium włączenia w badaniu Colombo 1996 i O'Brien 1992. W badaniu Merli 1994 10 z 51 chorych którzy rozpoczęli badanie miało zaburzenia czynności wątroby wykazane w badaniach laboratoryjnych z czego u 2 wykazano marskość i żylaki przełyku a u 8 chorych – powiększenie wątroby i zwłóknienie.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w podrozdziale 4.2.5.1.

Badania Colombo 1996 i O'Brien 1992 były prowadzone zgodnie z zaplanowanym leczeniem. W badaniu Merli 1994 nie ukończyło badania 5 chorych w grupie UDCA i 4 w grupie UDCA z tauryną.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora i rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje
PBC						
Battezzati 1993 ¹⁷	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	7 ośrodków we Włoszech	88	6 mies.	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 500 mg/d (8,7 mg/kg m.c.), N=44 • PLA, N=44
Combes 1995 ¹⁸	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	6 ośrodków w USA	151	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 10-12 mg/kg m.c., N=77 • PLA, N=74
Eriksson 1997 ¹⁹	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	6 ośrodków w Szwecji	116	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 0,5 g/d, N=60 • PLA, N=56
Heathcote 1994 ²⁰	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	11 ośrodków w Kanadzie	222	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 14 mg/kg m.c./d, N=111 • PLA, N=111
Hwang 1993 ²¹	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne typu <i>crossover</i> , z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Chinach	12	3 mies.***	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 600 mg/d#, N=6 • PLA, N=6
Leuschner 1989 ²²	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	20	9 mies.	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 10 mg/kg m.c./d, N=10 • PLA, N=10##

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje
Lindor 1994 ²³	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	180	średnio: 2 lata (zakres: 1-48 mies.)	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 13-15 mg/kg m.c./d, N=89 • PLA, N=91
Oka 1990 ²⁴	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	52†	24 tyg.	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 600 mg/d#, N=22 • PLA, N=23
Papatheodoridis 2002 ²⁵	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją*	1 ośrodek w Grecji	86	mediana 7,3 roku w gr UDCA i 8,1 roku w grupie kontrolnej	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 12-15 mg/kg m.c., N=43 • brak stosowania UDCA, N=43**
Pares 2000 ²⁶	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	16 ośrodków w Hiszpanii	192	mediana obserwacji 3,4 lata (0,3-6,1 roku)	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 14-16 mg/kg m.c./d, N=99 • PLA, N=93
Poupon 1991 ²⁷	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd (ośrodki we Francji)	146	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 13-15 mg/kg m.c./d, N=73 • PLA, N=73
Turner 1994 ²⁸	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek	46	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA ok. 10 mg/kg m.c./d, n=22 • PLA, n=24

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji, faza właściwa	Populacja	Porównywane interwencje
Vuoristo 1995²⁹	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	90	2 lata	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 12-15 mg/kg m.c./d, n=30 • kolchicyna 1 mg/d, N=29 • PLA, n=31
CFALD						
Colombo 1996³⁰	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby ^{††} (badanie czynnikowe)	12 ośrodków we Włoszech	55	1 rok	chorzy z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 10-20 mg/kg m.c. + TAU^{†††}, N=15 • UDCA 10-20 mg/kg m.c., N=15 • PLA + TAU^{†††}, n=12 • PLA, N=13
Merli 1994³¹	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne typu <i>crossover</i> , z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby ^{‡‡‡}	1 ośrodek we Włoszech	51	6 mies.‡	chorzy z mukowiscydozą	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 12 mg/kg m.c., N=19 • UDCA 12 mg/kg m.c. + TAU, N=23 • PLA=19/23^{‡‡}
O'Brien 1992³²	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	1 ośrodek w Irlandii	12	6 mies.	chorzy z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 20 mg/kg m.c., N=6 • PLA=6

UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*); PLA – placebo; TAU – tauryna; * brak danych dotyczących zaślepienia; ** 14 chorych z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie UDCA po medianie 3,5 (zakres: 2-8) roku po randomizacji na własne życzenie; *** 3 mies. stosowania jednej terapii, następnie po zmianie leczenia (*crossover*) 3 mies. stosowania drugiej terapii; # 10 mg/kg m.c. przy założeniu masy ciała na poziomie 60 kg; ## 2 chorych z gr. placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie; † 45 chorych włączonych do analizy (3 chorych z gr. UDCA i 1 chory z gr. PLA przerwali badanie, dodatkowo 3 chorych zostało wykluczonych z badania z powodu odstępstw od protokołu); †† metoda podwójnie ślepej próby dotyczy etapu przypisania do analizowanych grup (UDCA i placebo) tauryny lub placebo w celu zbadania efektów suplementacji tauryną; ††† 30 mg/kg m.c. (1 do 3 kapsułek po 500 mg); ‡ 6 mies. stosowania jednej terapii, następnie po zmianie leczenia (*crossover*) 6 mies. stosowania drugiej terapii; ‡‡ grupa naprzemienna z liczebnością odpowiednio dla grupy UDCA i UDCA+TAU; ‡‡‡ w publikacji nie podano bezpośrednio informacji o zaślepieniu (chorzy otrzymywali tabletki z glukozą).

Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
PBC						
Battezzati 1993	tak	opisane	leki dostarczone przez ABC Farmaceutici, Torino, Włochy	tak	H: <i>bd</i>	tak
Combes 1995	tak	opisane	badanie finansowane częściowo z grantu Ciba-Geigy	tak	H: <i>bd</i>	tak
Eriksson 1997	tak	opisane	Meda AB, Searle AB, Swedish Medical Research Council	bd	H: <i>bd</i>	nie
Heathcote 1994	tak	opisane	badanie finansowane z grantu <i>The Medical Research Council of Canada</i>	tak	H: <i>bd</i>	tak
Hwang 1993	tak	opisane	badanie finansowane z grantu <i>National Institute of Health, Taiwan, Republic of China</i>	bd	H: <i>bd</i>	nie
Leuschner 1989	tak	opisane	bd	tak*	H: <i>bd</i>	nie
Lindor 1994	tak	opisane	Falk Pharma i Interfalk	bd	H: <i>bd</i>	tak
Oka 1990	tak	opisane	badanie finansowane z grantu <i>Japanese Ministry of Public Health and Welfare</i>	bd	H: <i>bd</i>	nie
Papatheodoridis 2002	tak	opisane	badanie finansowane z grantu Galenica Hellas oraz przez <i>Greek Ministry of Health and Welfare</i>	tak	H: <i>bd</i>	nie

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza kliniczna	Uzasadnienie liczebności próby
Pares 2000	tak	opisane	badanie zostało częściowo sfinansowane z grantu <i>the Fondo de Investigación Sanitaria</i> , kapsułki UDCA i placebo zostały dostarczone przez <i>Zambon S. A., Laboratorio Farmaceutico</i>	tak	H: <i>bd</i>	tak
Poupon 1991	tak	opisane	badanie było częściowo sponsorowane przez <i>Synthelabo-Recherche, Jouveinal, Interfalk, Canadian Medical Research</i>	tak	H: <i>bd</i>	tak
Turner 1994	tak	opisane	leki dostarczone przez <i>Thames Laboratories, Wrexham, Walia.</i>	tak	H: <i>bd</i>	nie
Vuoristo 1995	tak	opisane	badanie finansowane z grantu <i>Finnish Foundation for Gastroenterological Research</i> i <i>the Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation</i> , leki dostarczone przez <i>Leiras Oy.</i>	tak	H: <i>bd</i>	nie
CFALD						
Colombo 1996	tak	opisane	bd	tak	H: <i>bd</i>	tak
Merli 1994	tak	opisane	bd	nie	H: <i>bd</i>	nie
O'Brien 1992	tak	opisane	bd	tak	H: <i>bd</i>	nie

* 2 chorych z gr. placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.⁷ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (szczegółowy opis metody – patrz aneks 11.2).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Badania dotyczące pierwotnej żółciowej marskości wątroby włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań oceniono średnio na 3,8 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji (7 badań), braku szczegółowego opisu zaślepienia (3 badania), braku informacji o zaślepieniu (1 badanie) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (3 badania).

Mukowiscydoza

Badania dotyczące mukowiscydozy włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań oceniono średnio na 2,7 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała z braku opisu zaślepienia (w publikacji Merli 1994 nie podano bezpośrednio informacji o zaślepieniu – chorzy otrzymywali tabletki z glukozą) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (Merli 1994).

Zestawienie oceny jakości badania wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przedstawiono w poniższej tabeli.²

Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
PBC					
Battezzatti 1993	2*	2	1	5	IIA
Combes 1995	2**	2	1	5	IIA
Eriksson 1997	1	1	1	3	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
	brak szczegółowego opisu	brak szczegółowego opisu			
Heathcote 1994	2**	2	1	5	IIA
	1				
Hwang 1993	brak szczegółowego opisu	2#	1##	3	IIA
	1				
Leuschner 1989	brak szczegółowego opisu	2#	1	4	IIA
Lindor 1994	2**	2	0###	5	IIA
Oka 1990	1†	2#	0††	3	IIA
		0			
Papatheodoridis 2002	2***	brak danych dotyczących zaślepienia	0	2	IIA
	1				
Pares 2000	brak szczegółowego opisu‡	2	1	4	IIA
	1	1			
Poupon 1991	brak szczegółowego opisu	brak szczegółowego opisu	1	3	IIA
	1				
Turner 1994	brak szczegółowego opisu	2	1	4	IIA
	1	1			
Vuoristo 1995	brak szczegółowego opisu‡‡	brak szczegółowego opisu	1	3	IIA
CFALD					
Colombo 1996	2^	1	1	4	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
		brak szczegółowego opisu			
Merli 1994	1 brak szczegółowego opisu	0	0	1	IIA
O'Brien 1992	2	0	1	3	IIA

* przydział do grup generowany komputerowo; ** randomizacja blokowa ze stratyfikacją; *** zamknięte koperty zawierające liczby losowe; # UDCA i placebo podawane były jako identyczne kapsułki; ## wszyscy chorzy ukończyli randomizowaną część badania; ### opisano jedynie liczby chorych, którzy dobrowolnie wycofali się z badania; † chorzy przydzielani do grup w oparciu o schemat randomizacji; †† brak opasu pacjentów z podziałem na gr. UDCA i gr. placebo; ‡ randomizacja przy pomocy kolejno ponumerowanych kopert (brak informacji o losowości); ‡‡ brak informacji o losowości liczb; ^ listy generowane komputerowo (randomizacja dotyczyła zarówno przypisania do grupy leczonych UDCA lub otrzymujących placebo, jak również przypisania następnie do grup leczenia tauryną lub placebo).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 16. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
PBC		
Battezzati 1993	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby (świad w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub stężenie bilirubiny >2 mg/dl w dwóch testach w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania); dotądnie przeciwciała przeciwmitchondrialne i potwierdzona histologicznie choroba, lub spełnienie 3 spośród kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej >2 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M ≥280 	<ul style="list-style-type: none"> poziom bilirubiny w surowicy >10 mg/dl; wodobrzusze; wcześniejsze krwawienie z żyłaków przełyku; encefalopatia; nowotwór; uzależnienie od alkoholu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Combes 1995	<p>mg/dl, świąd lub stężenie bilirubiny >2 mg/dl, pozytywny wynik testu Schirmera;</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony radiologicznie lub ultrasonograficznie. • chorzy z potwierdzoną histologicznie objawową pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą ≥6 mies.; • poziom fosfatazy alkalicznej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy; • dodatkowo przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni, jeśli inne kryteria diagnostyczne zostały spełnione); • brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii. 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie immunosupresyjne lub przeciwzapalne, lub stosowanie ursodiolu w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; • nawracające krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia lub wodobrzusze odporne na leczenie; • poziom bilirubiny w surowicy ≥20 mg/dl; • ciąża; • wiek <19 lat; • inne przyczyny choroby wątroby
Eriksson 1997	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym i trwającą >6 mies.; • wiek >19 lat; • co najmniej 2 spośród wymienionych kryteriów: dodatkowo przeciwciała przeciwmitochondrialne, poziom fosfatazy alkalicznej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M >1,5 razy powyżej górnej granicy normy. 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka schyłkowa niewydolność wątroby; • ciąża; • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków.
Heathcote 1994	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową 	<ul style="list-style-type: none"> • planowany przeszczep;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; • dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne; • poziom fosfatazy alkalicznej powyżej górnej granicy normy; • wiek > 18 lat; • brak stosowania kolchicyny przez 3 mies. przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność przyjmowania leków indukujących enzymy; • ciąża; • ciężka choroba współistniejąca, która może wpłynąć na przeżycie w ciągu 5 lat od włączenia do badania.
Hwang 1993	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (typowe zmiany histologiczne dla choroby stopnia I-IV); • poziom fosfatazy alkalicznej i γ-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy; • brak zaburzeń w przewodach żółciowych stwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego lub endoskopowej cholangiografii; • dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne; • podwyższony poziom IgM, IgG lub IgA. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie kolchicyny.
Leuschner 1989	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (stopień zawansowania I-III); • co najmniej 3 spośród wymienionych kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej $\geq 1,7$ razy powyżej górnej granicy normy, poziom γ-glutamylotransferazy ≥ 5 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M ≥ 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne; 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone endoskopowo żylaki przełyku; • wodobrzusze; • ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki; • niewydolność serca lub nerek; • ciąża; • wiek < 30 lat; • uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; • stosowanie glukokortykosteroidów, azatiopryny lub innych leków immunosupresyjnych, penicylaminy, kolchicyny, chlorochiny, cholestyraminy, kwasu ursodeoksycholowego, kwasu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lindor 1994	<ul style="list-style-type: none"> • brak innych chorób potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, lub endoskopowej cholangiografii. • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą co najmniej 6 mies., potwierdzoną badaniem histologicznym; • poziom fosfatazy alkalicznej > 1,5 razy powyżej górnej granicy normy; • dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne; • brak niedrożności dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii. 	<ul style="list-style-type: none"> • chenodeoksycholowego, hormonów płciowych, salicylanów lub leków o znanej hepatotoksyczności w ciągu 4 mies. przed włączeniem do badania. • wcześniejsze leczenie kwasem ursodeoksycholowym, kolchicyną, kortykosteroidami, azatiopryną, cyklosporyną, chlorambucylem, metotreksatem lub penicylamina w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; • przewidywana konieczność przeszczepu wątroby w ciągu 1 roku (na podstawie modelu przeżycia); • nawracające krwawienie żyłaków przełyku, encefalopatia lub wodobrzusze odporne na leczenie moczopędna; • ciąża; • wiek < 18 lat lub > 70 lat; • inne współistniejące choroby wątroby.
Oka 1990	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym. 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom bilirubiny w surowicy > 10 mg/dl; • poziom albuminy w surowicy < 2,5 g/dl; • wodobrzusze odporne na leczenie; • encefalopatia wątrobowa; • ciąża; • powikłania związane z ciężkimi chorobami współistniejącymi; • wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, 6-merkaptouryną, azatiopryną, D-penicylamina, chlorambucylem, kolchicyną, kwasem ursodeoksycholowym, kwasem chenodeoksycholowym i innymi lekami, które wpływają na wydzielanie żółci, w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania.
Papatheodoridis 2002	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; • dodatnie przeciwciała 	<ul style="list-style-type: none"> • niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub inna przyczyna choroby wątroby, tj. wirus zapalenia wątroby typu B lub C, alkoholowa choroba wątroby, niedobór α1-

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Pares 2000	<p>przeciwmitchondrialne;</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom fosfatazy alkalicznej > 2 razy powyżej górnej granicy normy. • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby spełniającą następujące kryteria: potwierdzono w biopsji wątroby w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania, poziomami fosfatazy alkalicznej > 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne (w przypadku negatywnych wyników badań chorzy byli włączeni do badania jeżeli spełniali pozostałe kryteria diagnozy choroby bez dowodów niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych). 	<p>antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 70 lat; • leczenie immunosupresyjne 12 mies. przed włączeniem do badania; • od 1990 roku także: zdekompensowana marskość wątroby i/lub poziom bilirubiny ≥ 3 mg/dl. • wiek > 72 lat; • leczenie w okresie 6 m-cy przed włączeniem do badania lekami immunosupresyjnymi takimi jak kolchicina, penicylamina, kortykosteroidy, cyklosporyna, metotreksat lub kwasu ursodeoksycholowego; • oczekiwana długość życia < 6 m-cy; • uzależnienie od narkotyków; • ciąża; • chorzy z cechami innych chorób wątroby takich jak WZW B, WZW C, alkoholowa choroba wątroby, niedobór alfa1-antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, marskość kryptogenna wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.
Poupon 1991	<ul style="list-style-type: none"> • obecność cech klinicznych i histologicznych zgodnych z diagnozą pierwotnej żółciowej marskości wątroby, aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy > 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitchondrialne. 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie w okresie 6 m-cy przed włączeniem do badania lekami takimi jak: ursodiol, azatiopryna, cholrambucyl, kolchicina, kortykosteroidy, D-penicylamina i cyklosporyna; • stężenie bilirubiny w surowicy > 150 $\mu\text{mol/l}$, stężenie albumin w surowicy < 25 g/l; • aktywne lub występujące w przeszłości krwawienia z przewodu pokarmowego (z żyłaków przełyku), obecna lub występująca w przeszłości niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych; • nadmierne spożycie alkoholu (> 50

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Turner 1994	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; • dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne; • nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby; • brak stosowania leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg choroby w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania. 	<p>g/d);</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozytywny wynik badania na WZW B. • bd
Vuoristo 1995	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; • podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy; • dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni jeśli inne kryteria były spełnione oraz zostały wykluczone inne przyczyny choroby wątroby, a drożność dróg żółciowych została oceniona przy pomocy endoskopowej cholangiografii); • ujemny wynik badania na WZW B i WZW C. 	<ul style="list-style-type: none"> • schyłkowa pierwotna żółciowa marskość wątroby; • stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na przebieg choroby; • stężenie bilirubiny >150 μmol/l; • stężenie albuminy w surowicy <25 g/l; • wskaźnik protrombinowy <50% w dwóch kolejnych pomiarach; • wodobrzusze odporne na leczenie; • konieczność transplatacji wątroby; • stosowanie kolchicyny, kwasu ursodeoksycholowego, D-penicylaminy lub leków immunosupresyjnych (kortykosteroidów, azatiopryny, cyklosporyny, metotreksatu) w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania.
CFALD		
Colombo 1996	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątroby z utrzymującymi się zmianami aktywności enzymów wątrobowych w surowicy; • przewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: hepatomegalia potwierdzona badaniem ultrasonograficznym 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek <3 lat; • poziom bilirubiny >3mg/dl; • wodobrzusze; • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby; • wcześniejsze epizody krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia lub zespolenie wrotno manewrowe;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>(powiększenie wątroby, niejednorodna echogeniczność, nieregularna powierzchnia), nieprawidłowe wyniki biochemiczne (aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy w surowicy), utrzymujące się co najmniej 1 rok;</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy >1,5 razy powyżej górnej granicy normy w co najmniej 3 pomiarach w ciągu roku. 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • udział w innych badaniach kwasu ursodeoksycholowego.
Merli 1994	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mukowiscydozą; • objawy niedożywienia – ≤ 90 percentyla dla wagi; • wiek >6 lat; • przestrzeganie zaleceń w ramach wcześniej stosowanej terapii • brak leczenia UDCA w wywiadzie. 	<ul style="list-style-type: none"> • bd
O'Brien 1992	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątroby • przewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: powiększenie wątroby – 12 cm w badaniu palpacyjnym; i/lub powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym lub USG; i/lub nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych utrzymujące się przez 6 mies. (γ-glutamylotransferazy >50 IU/l, 5-nukleotydaza >15 IU/l). 	<ul style="list-style-type: none"> • bd

WZW – zapalenie wątroby.

4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.

Badanie	Punkty końcowe
PBC	
Battezzati 1993	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie bilirubiny; • ocena intensywności świądu; • ocena aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza); • ocena parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, standardowe testy czynności wątroby, ocena przeciwciał przeciwmitochondrialnych, stężenie lipidów, albumin, globuliny i immunoglobulin w osoczu, czas protrombinowy, stężenie kreatyniny, mocznika, prealbuminy, kwasów żółciowych i peptydu prokolagenu typu III w osoczu).
Combes 1995	<ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia: zgon przed przeszczepem; przeszczep wątroby; krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żyłaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania); • poziom markerów cholestazy (stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferaza w surowicy) i aminotransferaz; • analiza histologiczna wątroby; • stężenie kwasów żółciowych.
Eriksson 1997	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez przeszczepu wątroby; • parametry biochemiczne (bilirubina całkowita, aminotransferazy, fosfataza alkaliczna, γ-glutamylotransferaza, albumina, immunoglobuliny, czynniki krzepnięcia, cholesterol, trójglicerydy, kreatynina, α-fetoproteina, kwasy żółciowe); • analiza histologiczna wątroby; • ocena nasilenia objawów choroby (świąd, zmęczenie, wodobrzusze, żółtaczka).
Heathcote 1994	<ul style="list-style-type: none"> • zgon lub konieczność przeszczepu wątroby; • parametry biochemiczne (poziom bilirubiny); • poziom markerów cholestazy w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, cholesterol); • poziom immunoglobulin; • objawy choroby i analiza histologiczna wątroby.
Hwang 1993	<ul style="list-style-type: none"> • objawy kliniczne choroby; • parametry biochemiczne (poziom albuminy, bilirubiny, cholesterolu, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz).

Badanie	Punkty końcowe
Leuschner 1989	<ul style="list-style-type: none">• analiza histologiczna wątroby;• parametry laboratoryjne (w tym: poziom białych i czerwonych krwinek, aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, enzymów trzustkowych, cholesterolu, ocena czynników krzepnięcia, poziom immunoglobulin)
Lindor 1994	<ul style="list-style-type: none">• czas do niepowodzenia leczenia (zgon; przeszczep wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);• ocena objawów choroby (w tym zmęczenia i świądu);• ocena stanu histologicznego;• parametry laboratoryjne (w tym stężenie bilirubiny, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy).
Oka 1990	<ul style="list-style-type: none">• parametry laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie bilirubiny w surowicy, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgM i przeciwciał przeciwmitochondrialnych);• stężenie kwasów żółciowych w surowicy.
Papatheodoridis 2002	<ul style="list-style-type: none">• rozwój dekompensacji marskości wątroby (rozwój wodobrzusza, krwawienia z żylaków przełyku, encefalopatii wątrobowej lub zwiększenie stężenia bilirubiny do >10 mg/dl);• przeszczep wątroby;• zgon związany z chorobami wątroby i zgon z pozostałych przyczyn;• przeżycie bez przeszczepu wątroby;• parametry laboratoryjne (badania czynności wątroby, czas protrombinowy, pełna morfologia krwi).
Pares 2000	<ul style="list-style-type: none">• czas do zgonu lub przeszczepu wątroby• parametry kliniczne i biochemiczne:<ul style="list-style-type: none">○ odsetek występowania: wodobrzusza, encefalopatii, UGB, hepatomegalii i splenomegalii;○ ciężkość świądu, zmęczenia, przebarwień i kępek żółtych (żółtaków);○ stężenie bilirubiny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, ANA, SMA, hemoglobiny, płytek krwi;○ wskaźnik protrombinowy;• parametry histologiczne wątroby;• zdarzenia niepożądane.

Badanie	Punkty końcowe
Poupon 1991	<ul style="list-style-type: none"> • niepowodzenie leczenia (podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 $\mu\text{mol/l}$ lub stężenie $>200 \mu\text{mol/l}$ w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzeń niepożądanych; • parametry kliniczne i biochemiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie bilirubiny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, gamma-globulin; ○ wskaźnik protrombinowy; ○ ocena ryzyka w skali Mayo; • parametry histologiczne wątroby; • przestrzeganie leczenia (ang. <i>compliance</i>).
Turner 1994	<ul style="list-style-type: none"> • ocena intensywności świądu; • parametry histologiczne wątroby; • niepowodzenie leczenia (konieczność przeszczepu wątroby, zgon); • parametry biochemiczne: poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny, albumin, immunoglobulin).
Vuoristo 1995	<ul style="list-style-type: none"> • parametry laboratoryjne: badania czynności wątroby (stężenie albuminy, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, czas trombinowy), stężenie immunoglobulin, cholesterolu, trójglicerydów; • parametry histologiczne wątroby; • ocena świądu, zmęczenia, anoreksji i zdarzeń niepożądanych.
CFALD	
Colombo 1996	<ul style="list-style-type: none"> • parametry kliniczne istotne i stan odżywienia (ocena wg skali Shwachmana-Kulczyckiego*, wydalanie tłuszczu w kale, poziom prealbuminy w surowicy, stężenie lipidów, czas protrombinowy, poziom kreatyniny w moczu); • aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna).
Merli 1994	<ul style="list-style-type: none"> • parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby; • ocena stanu odżywienia – BMI, ocena fałdu skórno nad mięśniami trójgłowym ramienia, ocena obwodu mięśni ramienia; • ocena składu kwasów żółciowych w żółci z dwunastnicy.
O'Brien 1992	<ul style="list-style-type: none"> • parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna); • ocena funkcji badaniem scyntygraficznym (^{49}Tc-DISIDA) i badaniem angiografii indocyjaninowej (ICG); • ocena stanu odżywienia – masa ciała, ocena fałdów skórnych.

ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; Ig – immunoglobuliny; AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *antimitochondrial autoantibodies*); ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*); SMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang.

anti-smooth muscle antibodies); * kwestionariusz obejmujący 4 kategorie: aktywności ogólna, badanie przedmiotowe, stan odżywienia, RTG klatki piersiowej (opis w rozdz. 11.6).

4.2.5 Charakterystyka populacji

4.2.5.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do badań uwzględnionych w analizie włączono chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby.

W badaniu Hwang 1993 przedstawiono łączną charakterystykę wszystkich chorych randomizowanych (N=12).

W badaniu Leuschner 1989 szczegółową charakterystykę chorych przedstawiono jedynie z uwzględnieniem poziomu soli żółciowych w surowicy i parametrów histologicznych. Obserwowano wyższy poziom aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy analinowej, fosfatazy alkalicznej (brak przedstawienia wartości liczbowych w publikacji) i soli żółciowych w grupie placebo.

W pozostałych badaniach średni wiek chorych wynosił od 49 do 59 lat (odpowiednio w badaniach Combes 1995 i Oka 1990), natomiast kobiety stanowiły od 80 do 100% (odpowiednio w badaniach Vuoristo 1995 i Hwang 1993).

Czas od diagnozy pierwotnej żółciowej marskości wątroby wynosił od 7 miesięcy w badaniu Papatheodoridis 2002 do 7 lat w badaniu Battezzatti 1993. W 9 badaniach nie podano informacji o czasie od diagnozy choroby.

Początkowe stężenie bilirubiny wynosiło od 17 do 37 $\mu\text{mol/l}$ (odpowiednio w badaniach Turner 1994 i Combes 1995).

Proces randomizacji w badaniach włączonych do przeglądu był skuteczny – charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Zestawienie wybranych wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 18. Charakterystyka populacji docelowej – pierwotna żółciowa marskość wątroby.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata – średnia (SE)	Płeć, K/M, %	Czas od diagnozy, m-ce – średnia (SE; zakres)	Stopień zaawansowania histologicznego, I/II/III/IV, %	Świąd, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Hepatomegalia, n (%)	Splenomegalia, n (%)
Battezzati 1993									
UDCA	44	54 (2)	84/16	84 (12; bd)	bd/bd/bd/48	40 (91)	bd	bd	bd
placebo	44	55 (2)	93/7	84 (12; bd)	bd/bd/bd/50	39 (89)	bd	bd	bd
Combes 1995									
					I-II/III-IV				
UDCA	77	49,5 (1,0)	86/14	bd	34/66	bd	bd	bd	bd
placebo	74	48,9 (1,2)	92/8	bd	31/69	bd	bd	bd	bd
Eriksson 1997									
UDCA	60	57 (1,3)	92/8	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	56	57 (1,5)	79/21	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Heathcote 1994									
UDCA	111	57,3 (zakres: 29-79)	91/9	bd	18/29/28/25	87 (78)	87 (78)	bd	bd
placebo	111	55,4 (zakres: 31-82)	95/5	bd	19/25/30/26	79 (71)	83 (75)	bd	bd
Hwang 1993									
					*				
UDCA, placebo	12	58 (2)	100/0	bd	0/8/42/17	7 (58)	bd	bd	bd
Leuschner 1989									
UDCA	10	bd	90/10	bd	30/60/10/0	bd	bd	bd	bd

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata – średnia (SE)	Płeć, K/M, %	Czas od diagnozy, m-ce – średnia (SE; zakres)	Stopień zaawansowania histologicznego, I/II/III/IV, %	Świąd, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Hepatomegalia, n (%)	Splenomegalia, n (%)
placebo	10	bd		bd	40/40/20/0	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994					I-II/III-IV				
UDCA	89	54 (1,0)	91/9	bd	35/65	bd	bd	bd	bd
placebo	91	52 (0,9)	87/13	bd	29/71	bd	bd	bd	bd
Oka 1990					**				
UDCA	22	60 (1,9)	95/5	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	23	58 (2,1)	83/17	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Papatheodoridis 2002				mediana					
UDCA	43	53 (0,4)	91/9	9,6 (bd; bd-84)	9/26/26/39	bd	bd	15 (35)	10 (23)
brak UDCA	43	55 (0,4)	88/12	4,8 (bd; bd-120)	12/26/33/30	bd	bd	14 (33)	8 (19)
Pares 2000									
UDCA	99	54,7 (0,9)	93/7	bd	42/28/21/9	51 (52)	65 (66)	43 (43)	16 (15)
placebo	93	53,5 (1,0)	94/6	bd	52/19/21/8	53 (57)	60 (65)	51 (55)	17 (18)
Poupon 1991									
UDCA	73	55 (1)	95/5	39 (4; 1-132)	21/29/31/19	39 (53)	28 (38)	18 (25)	12 (16)
placebo	73	57 (1)	89/11	43 (5; 0-240)	22/36/27/15	35 (48)	36 (49)	20 (28)	15 (21)
Turner 1994									
UDCA	22	57,5 (1,9)	91/9	bd	9/5/32/55	bd	bd	bd	bd

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata – średnia (SE)	Płeć, K/M, %	Czas od diagnozy, m-ce – średnia (SE; zakres)	Stopień zaawansowania histologicznego, I/II/III/IV, %	Świąd, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Hepatomegalia, n (%)	Splenomegalia, n (%)
placebo	24	57,7 (2,4)	100/0	bd	0/21/42/38	bd	bd	bd	bd
Vuoristo 1995									
UDCA	30	52 (bd)	73/27	71 (bd)	bd	18 (60)	17 (57)	bd	bd
placebo	31	57 (bd)	87/13	53 (bd)	bd	16 (52)	18 (58)	bd	bd

* brak danych dla 4 chorych; ** stopień zaawansowania histologicznego oceniono u 7 chorych z gr. UDCA (I-II u 6 chorych i III-IV u 1 chorego) i 10 chorych z grupy placebo (I-II u 5 chorych i III-IV u 5 chorych).

Tab. 19. Charakterystyka populacji docelowej – pierwotna żółciowa marskość wątroby, parametry laboratoryjne.

Badanie	Liczba chorych, N	Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SE)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SE)	Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SE)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SE)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SE)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SE)
Battezzati 1993			xGGN*	xGGN*	xGGN*	xGGN*			
UDCA	44	31,6 (4,1)	4,99 (0,43)	2,76 (0,25)	2,51 (0,17)	14,90 (2,09)	6,8 (0,3)	40,7 (1,0)	bd
placebo	44	32,7 (3,8)	4,55 (2,44)	2,38 (0,15)	2,49 (0,17)	12,87 (1,44)	6,9 (0,4)	40,9 (0,8)	bd
Combes 1995									sek., średnia (SE)
UDCA	77	39,3 (6,8)	598 (47)	129 (11)	118 (10)	618 (53)	bd	38 (0,5)	12 (0,1)
placebo	74	34,2 (5,1)	623 (41)	141 (11)	116 (7)	578 (52)	bd	39 (0,5)	12 (0,1)
Eriksson 1997									
UDCA	60	18,9 (2,3)	1122 (100)	88,2 (7,8)	81,0 (6,6)	498 (52,2)	bd	38,2 (0,5)	bd
placebo	56	18,2 (2,2)	1044 (98)	85,2 (6,6)	72,6 (4,8)	534 (61,2)	bd	38,3 (0,5)	bd
Heathcote 1994									
UDCA	111	40 (6,1)	588 (40)	110 (6,0)	101 (4,9)	bd	bd	bd	bd
placebo	111	31 (3,7)	549 (32)	109 (5,9)	99 (4,9)	bd	bd	bd	bd
Hwang 1993									
UDCA, placebo	12	44,5 (6,8)	572 (78)	147 (37)	124 (14)	403 (48)	7,2 (0,5)	3,8 (0,1)	bd
Leuschner 1989									
UDCA	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Liczba chorych, N	Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SE)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SE)	Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SE)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SE)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SE)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SE)
placebo	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994									
UDCA	89	32,5 (4,1)	1326 (99)	bd	99 (4,8)	bd	bd	34 (0,4)	bd
placebo	91	30,8 (4,1)	1252 (75)	bd	97 (5,0)	bd	bd	33 (0,4)	bd
Oka 1990									
UDCA	22	18,8 (3,3)	922 (116)	93 (25)	113 (23)	534 (99)	6,2 (0,4)	38 (1,1)	bd
placebo	23	17,1 (3,6)	796 (108)	59 (8)	71 (6)	373 (64)	6,1 (0,4)	39 (1,0)	bd
Papatheodoridis 2002									
			xGGN*	xGGN*	xGGN*	xGGN*			
UDCA	43	23,9 (1,6)	4,4 (0,4)	2,0 (0,2)	2,0 (0,1)	9,5 (0,8)	bd	36 (0,8)	94 (1,1)
brak UDCA	43	20,5 (1,6)	4,0 (0,2)	1,8 (0,2)	1,8 (0,1)	8,6 (0,7)	bd	37 (0,6)	93 (1,2)
Pares 2000									
UDCA	99	22,2 (18,8)	983 (63)	120 (9)	105 (11)	428 (38)	7,1 (0,2)	41,9 (0,6)	94 (1,1)
placebo	93	27,4 (3,4)	1014 (65)	112 (8)	97 (7)	443 (29)	7,1 (0,2)	40,6 (0,6)	96 (1,1)
Poupon 1991									
			xGGN*	xGGN*	xGGN*	xGGN*			
UDCA	73	23,2 (2,6)	5,7 (0,4)	2,7 (0,2)	2,4 (0,2)	13,0 (1,1)	7,3 (0,2)	38,9 (0,5)	95,9 (1,0)
placebo	73	21,2 (2,5)	4,3 (0,3)	2,3 (0,1)	2,1 (0,1)	13,2 (1,1)	6,9 (0,2)	40,1 (0,5)	95,4 (1,1)
Turner 1994									
		**	**		**			**	**

Badanie	Liczba chorych, N	Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SE)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SE)	Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SE)	Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SE)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SE)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SE)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SE)
UDCA	22	17 (11-24)	544 (317-616)	bd	85 (66-114)	bd	bd	40 (38-41)	100 (90-100)
placebo	24	17 (10-35)	439 (292-596)	bd	72 (59-94)	bd	bd	41 (38-42)	100 (90-110)
Vuoristo 1995									***
UDCA	30	22,7 (3,4)	1157 (143)	98 (10)	94 (9)	786 (151)	bd	35,0 (0,7)	115 (5)
placebo	31	25,5 (6,8)	1158 (210)	89 (10)	93 (11)	369 (46)	bd	35,6 (0,7)	111 (6)

bilirubina: 1 mg/dl = 17,1 $\mu\text{mol/l}$; cholesterol: 1 mmol/l=38,67 mg/dl; GGN – górna granica normy; ALAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; * aktywności enzymów standaryzowano poprzez podzielenie wartości uzyskanej z pomiaru przez wartość referencyjną laboratorium w celu wyrażenia wartości jako wielokrotności górnej granicy normy (xN); ** średnia (przedział międzykwartylowy); *** wskaźnik trombinowy.

Tab. 20. Charakterystyka populacji docelowej – pierwotna żółciowa marskość wątroby, parametry laboratoryjne cd.

Badanie	Liczba chorych, N	IgG, g/l - średnia (SE)	IgA, g/l - średnia (SE)	IgM, g/l - średnia (SE)	Dodatnie AMA, %	Dodatnie ANA, %	Dodatnie SMA, %	Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SE)	Stężenie gamma globulin, g/l - średnia (SE)	Stężenie hemoglobiny, g/dl - średnia (SE)	Płytki krwi, n x10 ⁹ /l - średnia (SE)
Battezzati 1993											
UDCA	44	20,2 (1,3)	3,3 (0,3)	5,0 (0,5)	bd	bd	bd	bd	19,1 (1,1)	bd	bd
placebo	44	18,9 (1,1)	3,3 (0,3)	5,7 (0,6)	bd	bd	bd	bd	18,7 (0,9)	bd	bd
Combes 1995											
UDCA	77	bd	bd	6,5 (0,4)	bd	bd	bd	4,7 (0,1)	bd	bd	bd
placebo	74	bd	bd	6,2 (0,5)	bd	bd	bd	4,7 (0,1)	bd	bd	bd
Eriksson 1997											
UDCA	60	bd	bd	5,1 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd	13,3 (0,2)	bd
placebo	56	bd	bd	4,9 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd	13,3 (0,2)	bd
Heathcote 1994											
UDCA	111	bd	bd	5,9 (0,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	111	bd	bd	5,9 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hwang 1993											
UDCA, placebo	12	23,5 (2,0)	5,0 (0,5)	6,2 (1,3)	bd	bd	bd	5,51 (0,29)	bd	bd	bd
Leuschner 1989											

Badanie	Liczba chorych, N	IgG, g/l - średnia (SE)	IgA, g/l - średnia (SE)	IgM, g/l - średnia (SE)	Dodatnie AMA, %	Dodatnie ANA, %	Dodatnie SMA, %	Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SE)	Stężenie gamma globulin, g/l - średnia (SE)	Stężenie hemoglobiny, g/dl - średnia (SE)	Płytki krwi, n x10 ⁹ /l - średnia (SE)
UDCA	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994											
UDCA	89	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,2 (0,1)	bd	bd	bd
placebo	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,1 (0,1)	bd	bd	bd
Oka 1990											
UDCA	22	bd	bd	5,3 (0,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	23	bd	bd	7,0 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Papatheodoridis 2002											
UDCA	43	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,2 (0,1)	bd	bd	bd
brak UDCA	43	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,1 (0,1)	bd	bd	bd
Pares 2000											
UDCA	99	19,3 (0,9)	3,7 (0,2)	6,0 (0,4)	88,9	27,3	10,0	bd	bd	13,0 (0,1)	214 (7,9)
placebo	93	19,0 (0,8)	3,3 (0,1)	6,0 (0,5)	90,3	25,8	5,4	bd	bd	12,6 (0,1)	210 (9,5)
Poupon 1991		xGGN*	xGGN*	xGGN*	1:miano - średnia (SE)						

Badanie	Liczba chorych, N	IgG, g/l - średnia (SE)	IgA, g/l - średnia (SE)	IgM, g/l - średnia (SE)	Dodatnie AMA, %	Dodatnie ANA, %	Dodatnie SMA, %	Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SE)	Stężenie gamma globulin, g/l - średnia (SE)	Stężenie hemoglobiny, g/dl - średnia (SE)	Płytki krwi, n x10 ⁹ /l - średnia (SE)
UDCA	73	1,2 (0,04)	1,1 (0,1)	2,5 (0,2)	1800 (330)	bd	bd	4,9 (1,1)	18,2 (0,6)	bd	bd
placebo	73	1,2 (0,1)	0,9 (0,1)	2m5 (0,3)	1800 (360)	bd	bd	4,8 (1,1)	18,1 (0,7)	bd	bd
Turner 1994		**		**							
UDCA	22	14,2 (9,8-17,3)	bd	3,8 (2,1-5,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	24	16,9 (13,8-21,4)	bd	4,5 (3,0-8,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Vuoristo 1995											
UDCA	30	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
placebo	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

GGN – górna granica normy; Ig – immunoglobuliny; AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *antimitochondrial autoantibodies*); ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *anti-nuclear antibodies*); SMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (ang. *anti-smooth muscle antibodies*); * poziomy immunoglobulin standaryzowano poprzez podzielenie wartości uzyskanej z pomiaru przez wartość referencyjną laboratorium w celu wyrażenia wartości jako wielokrotności górnej granicy normy (xN); ** średnia (przedział międzykwartyłowy).

4.2.5.2 Mukowiscydoza

W badaniu O'Brien 1992 i Merli 1994 średnia wieku wyniosła ok. 17 lat. W badaniu Colombo 1996 mediana wieku wyniosła 13,8 lat (zakres od 4 do 22 lat). Badanie obejmuje populację szerszą niż wskazania rejestracyjne dla UDCA.

Zaburzenia czynności wątroby były formalnym kryterium w badaniu Colombo 1996 i O'Brien 1992. W badaniu Merli 1994 10 z 51 chorych którzy rozpoczęli badanie miało zaburzenia czynności wątroby wykazane w badaniach laboratoryjnych z czego u 2 wykazano marskość i żylaki przełyku a u 8 chorych – powiększenie wątroby i zwłóknienie.

W badaniu Merli 1994 wykładniki zaburzeń funkcji wątroby nie wskazują na istotne uszkodzenie narządu, co wynika z braku uwzględniania zaburzeń czynności wątroby jako kryterium włączenia do badania.

Ze względu na małe liczebności próby ocena skuteczności procesu randomizacji jest ograniczona, ale charakterystyka wyjściowa pacjentów w poszczególnych grupach pod względem demograficznym i klinicznym była zbliżona.

Tab. 21. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza.

Badanie	Liczba chorych, N	Wiek, lata – średnia (SD)	Płeć, K/M, %	Masa ciała, kg – średnia (SD)	BMP – średnia (SD)	Marskość wielopłacikowa, n (%)	Żyłaki przełyku, n (%)	Wysokość, cm – średnia (SD)	TSF, mm – średnia (SD)	MAMC, cm – średnia (SD)
Combes 1996										
UDCA	15	11,3 (3,6)	40/60	-0,75 (1)*	-	8 (53)	1 (7)	-0,83 (0,91)*	-	-
placebo	13	12,8 (3,8)	31/69	-0,85 (1,32)*	-	6 (46)	0 (0)	-0,65 (1,92)*	-	-
Colombo 1995										
UDCA	19	12 [>14 lat]	42/58	42 (11)	80,8 (6)	-	-	156 (13)	6,7 (2,5)	19,5 (3,5)
placebo		7 [<14 lat]		43 (11)	81,3 (7)	-	-	157 (13)	6,4 (2,4)	19,9 (3,9)
O'Biren 1992										
UDCA	6	17 (12-20)	2:4	46,1 (10,0)	-	-	5 (83)	-	11,6 (9,6)	20,6 (3,7)
placebo	6	17,5 (14-25)	4:2	43,9 (7,8)	-	-	5 (83)	-	8,8 (4,9)	21,8 (2,0)

BMP – percentyl masy ciała; TSF – grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia; MAMC – obwód mięśni ramienia; * wskaźnik z (ang. *z-score*).

Tab. 22. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza, cd.

Badanie	Liczba chorych, N	Grubość fałdu podłopatkowego, mm – średnia (SD)	Liczba kcal/24h – średnia (SD)	Białko g/24h – średnia (SD)	Wskaźnik eliminacji z osocza ICG, %/min – średnia (SD)	Wskaźnik retencji ICG po 20 min, %/min – średnia (SD)
---------	-------------------	---	--------------------------------	-----------------------------	--	---

Badanie	Liczba chorych, N	Grubość fałdu podłopatkowego, mm – średnia (SD)	Liczba kcal/24h - średnia (SD)	Białko g/24h - średnia (SD)	Wskaźnik eliminacji z osocza ICG, %/min - średnia (SD)	Wskaźnik retencji ICG po 20 min, %/min - średnia (SD)
Combes 1996						
UDCA	15	-	-	-	-	-
placebo	13	-	-	-	-	-
Combes 1995						
UDCA	19	-	-	-	-	-
placebo						
O'Biren 1992						
UDCA	6	7,2 (3,9)	2546 (534)	90,0 (14,5)	20,3 (8,1)	4,6 (4,7)
placebo	6	8,3 (4,7)	2400 (899)	85,8 (17,6)	12,6 (6,9)	10,7 (9,1)

ICG – angiografia indocyjaninowa (ang. *indocyanine green angiography*).

**Tab. 23. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.**

Badanie	Ocena SKS	Bilirubina, umol/l – średnia (SD)	GGTP, mU/ml – średnia (SD)	5- nukleotydaza, UI/l – średnia (SD)	AST, mU/ml – średnia (SD)	ALT, mU/ml – średnia (SD)	ALP, mU/ml – średnia (SD)	Albuminy, g/dl – średnia (SD)	Prealbuminy, mg/dl – średnia (SD)	Dobowe wydalanie tłuszczu, g – średnia (SD)
Combes 1996										
UDCA	79 (10)	-	2,4 (1,6)*	5,4 (4,7)	2,1 (1,3)*	2,2 (1,0)*	-	-	19,1 (6,4)	11 (4)
placebo	76 (14)	-	2,8 (2,6)*	5,5 (3,8)	2,1 (1,8)*	3,6 (4,3)*	-	-	18,0 (4,6)	12 (8)
Merli 1994										
UDCA	-	-	22 (8)	-	33 (14)	28 (17)	499 (170)	4,0 (0,3)	-	-
placebo	-	-	20 (8)	-	32 (8)	27 (13)	471 (157)	4,3 (0,5)	-	-
O'Biren 1992										
UDCA	-	14,4 (14,5)	129,0 (88,7)	45,8 (34,5)*	79,3 (27,7)	81,2 (30,4)	382,1 (149,2)	3,6 (0,4)	-	-
placebo	-	11,8 (4,4)	133,0 (154,1)	29,2 (31,6)*	75,2 (56,3)	73,5 (57,8)	255,7 (67,9)	3,7 (0,4)	-	-

* wielokrotności wartości referencyjnych; AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; ALP – fosfataza alkaliczna.

Tab. 24. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cd.

Badanie	Wskaźnik INR - średnia (SD)	E45*, % – średnia (SD)	E60*, % – średnia (SD)	UDCA – średnia (SD)	CA, umol/l – średnia (SD)	CDCA, umol/l – średnia (SD)
Combes 1996						
UDCA	-	-	-	0,5 (1,6)	6,2 (8,7)	7,1 (9,8)
placebo	-	-	-	1,0 (2,6)	6,9 (13)	3,8 (6,0)
Merli 1994						
UDCA	-	-	-	-	-	-
placebo	-	-	-	-	-	-
O'Biren 1992						
UDCA	1,31 (0,5)	30,8 (22,0)	48,7 (20,5)	0,1 (0,2)	0 (0)	0,1 (0,2)
placebo	1,08 (0,2)	38,9 (30,1)	52,5 (25,0)	0,2 (0,5)	0,4 (0,5)	0,6 (0,2)

* % eliminacji znacznika z dróg żółciowych po 45 i 60 min; UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*); CA – kwas cholowy; CDCA – kwas chenodeoksycholowy.

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

W badaniu Papatheodoridis 2002 nie podano informacji o liczbie chorych, którzy nie ukończyli badania.

W badaniu Hwang 1993 wszyscy chorzy ukończyli randomizowaną fazę badania.

W badaniu Lindor 1994 opisano jedynie liczby chorych, którzy dobrowolnie wycofali się z badania (5 chorych w grupie kwasu ursodeoksycholowego i 13 chorych w grupie placebo).

W badaniu Oka 1990 nie podano opasu pacjentów z podziałem na grupę kwasu ursodeoksycholowego i grupę placebo. Z badania wykluczono łącznie 7 osób (3 chorych z grupy UDCA i 1 chory z grupy placebo przerwali badanie, dodatkowo 3 chorych zostało wykluczonych z badania z powodu odstępstw od protokołu).

Szczegółowy opis pacjentów, którzy nie ukończyli pozostałych badań włączonych do analizy zebrano w tabeli poniżej.

Mukowiscydoza

W badaniu O'Brien 1992 wszyscy chorzy ukończyli badanie. W badaniu Merli 1994 podano informację o liczbie chorych, którzy ukończyli badanie, ale nie podano przyczyn w obrębie analizowanych grup chorych.

Szczegółowy opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań włączonych do analizy zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 25. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania							
				Niepowodzenie leczenia, n (%)	Zgon, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
PBC											
Battezzati 1993				pogorszenie świądu							
UDCA	44	39 (89)	5 (11)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (5)	0 (0)
placebo	44	43 (98)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Combes 1995											
UDCA	77	63 (82)	14 (18)	12 (14)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
placebo	74	60 (81)	14 (17)	10 (14)	0 (0)	3 (4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Eriksson 1997				przeszczep *							
UDCA	60	52 (87)	8 (13)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	2 (3)
placebo	56	49 (88)	7 (13)	3 (5)	1 (2)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Heathcote 1994				***							
UDCA	111	101 (91)	10 (9)	0 (0)	nd	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)	0 (0)	2 (2)
placebo	111	96 (86)	15 (14)	0 (0)	nd	0 (0)	0 (0)	6 (5)	7 (6)	0 (0)	2 (2)
Hwang 1993				***							
											ciężka choroba
											ciężka choroba

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania								
				Niepowodzenie leczenia, n (%)	Zgon, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)	
UDCA	6	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
placebo	6	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Leuschner 1989					***							ciężka choroba
UDCA	10	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
placebo	10	8 (80)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)#	
Pares 2000				##	##							
UDCA	99	89 (90)	10 (10)	-	-	6 (6)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	
placebo	93	72 (77)	21 (23)	-	-	13 (14)	0 (0)	1 (1)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	
Poupon 1991												
UDCA	73	62 (85)	11 (15)	6 (8)	bd###	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	3 (4)###	0 (0)	
placebo	73	54 (74)	19 (26)	13 (18)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (5)	2 (3)	0 (0)	
Turner 1994			††	przeszczep								
UDCA	22	17 (77)	5 (23)	2 (9)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	3-4 (14-18)‡	1-2 (5-9)‡	0 (0)	0 (0)	
placebo	24	20 (83)	4 (17)	1 (4)	2 (8)†††	0 (0)	0 (0)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	
Vuoristo 1995				przeszczep								
UDCA	30	30	0	0	0	-	-	-	-	-	0	

Badanie, grupa	Populacja ITT, N	Chorzy, którzy ukończyli badanie, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Niepowodzenie leczenia, n (%)	Zgon, n (%)	Przyczyny przerwania badania					
						Decyzja pacjenta, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Odstępstwa od protokołu, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Inne, n (%)
placebo	31	23	8	3	2	-	-	-	-	-	8††
CFALD											
Colombo 1996											
UDCA	15	13 (84)	2 (16)	2 (16)	-	-	-	-	-	-	-
placebo	13	11 (92)	1 (8)	-	-	1 (8)	-	-	-	-	-
Merli 1994											
UDCA	24	19 (79)	5 (21)	-	-	-	-	-	-	-	-
placebo	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O'Biren 1994											
UDCA	6	6 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
placebo	6	6 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* *noncompliance* u 1 chorego w gr. UDCA i 2 chorych w gr. placebo, cięża u 1 chorej w gr. placebo; ** zgon z powodu zawału mięśnia sercowego; *** zgon w badaniu wystąpił u 14 chorych, jednak chorzy ci nie zostali wykluczeni z analizy; # przyczyny niezależne od badania; ## w przypadku zgonu i niepowodzenia leczenia chorzy nie zostali wykluczeni z analizy; † dodatkowo wykluczono 3 randomizowanych chorych (2 w grupie UDCA i 1 w placebo) z powodów: podwyższony poziom bilirubiny, leczenie wodobrzusza i choroba współistniejąca mogąca wpłynąć na okres obserwacji; †† przerwanie leczenia; ††† dodatkowo 1 chory zmarł 2 miesiące po zakończeniu badania; ‡ 5 chorych w grupie UDCA przerwało leczenie, powodami przerwania leczenia były: odstępstwa od protokołu, zaparcia, biegunka, depresja; ‡‡ 3 chorych z powodów niezwiązanych z chorobą wątroby i 5 chorych z powodów związanych z chorobą; ‡‡‡ 1 zgon w gr. UDCA z powodu nowotworu w ciągu 6 mies., brak danych w całym okresie obserwacji.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

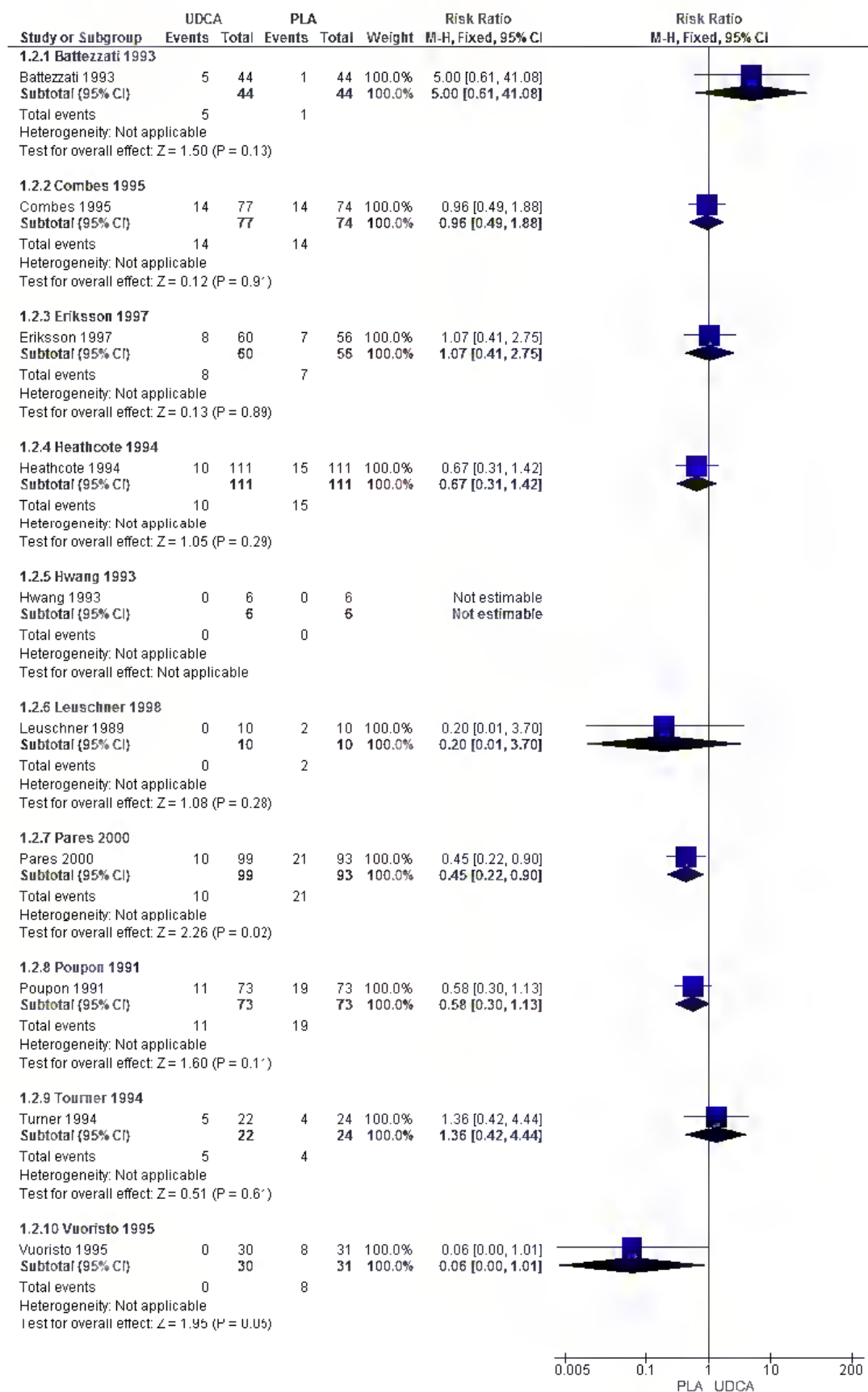
W większości badań włączonych do analizy częstość przerywania badania była porównywalna w grupach UDCA i placebo.

W badaniach Pares 2000 i Vuoristo 1995 chorzy w grupie placebo istotnie statystycznie częściej przerywali badanie niż chorzy w grupie UDCA (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,22; 0,90], p=0,02; RD=-0,12 [95%CI: -0,23; -0,02], p=0,02; NNT_{3,4 roku}=9 [95%CI: 5; 48] oraz RR=0,06 [95%CI: 0,00; 1,01], p=0,05; RD=-0,26 [95%CI: -0,42; -0,10], p=0,002; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 93; 11]).

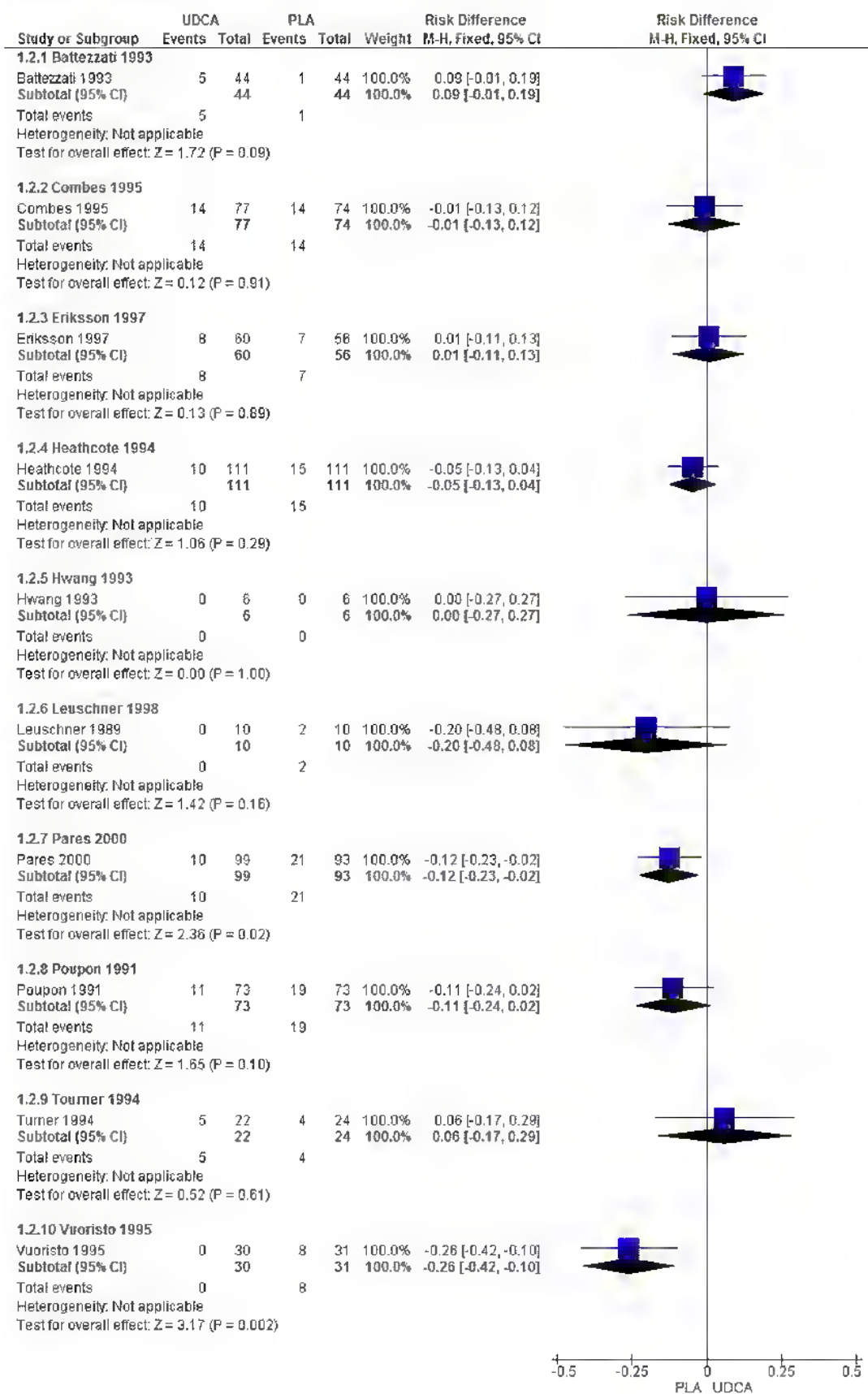
Tab. 26. Chorzy, którzy przerywali badania UDCA vs PLA, PBC.

Badanie	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Battezzati 1993	44/44	5,00 [0,61; 41,08]	ns	0,09 [-0,01; 0,19]	0,09	na
Combes 1995	77/74	0,96 [0,49; 1,88]	ns	-0,01 [-0,13; 0,12]	ns	na
Eriksson 1997	60/56	1,07 [0,41; 2,75]	ns	0,01 [-0,11; 0,13]	ns	na
Heathcote 1994	111/111	0,67 [0,31; 1,42]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
Hwang 1993	6/6	-	-	0,00 [-0,27; 0,27]	ns	na
Leuschner 1989	10/10	0,20 [0,01; 3,70]	ns	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns	na
Pares 2000	99/93	0,45 [0,22; 0,90]	0,02	-0,12 [-0,23; -0,02]	0,02	9 [5; 48]
Poupon 1991	73/73	0,58 [0,30; 1,13]	ns	-0,11 [-0,24; 0,02]	ns	na
Turner 1994	22/24	1,36 [0,42; 4,44]	ns	0,06 [-0,17; 0,29]	ns	na
Vuoristo 1995	30/31	0,06 [0,00; 1,01]	0,05	-0,26 [-0,42; -0,10]	0,002	4 [3; 11]

Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali badania UDCA vs PLA, PBC (RR).



Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali badania UDCA vs PLA, PBC (RD).



Mukowiscydoza

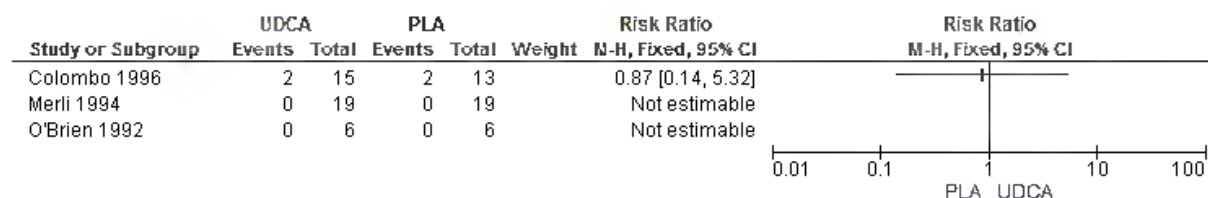
W badaniu O'Brien 1992 wszyscy chorzy ukończyli badanie. W badaniu Merli 1994 podano informację o liczbie chorych, którzy ukończyli badanie, ale nie podano przyczyn w obrębie analizowanych grup chorych.

W badaniach włączonych do analizy częstość przerywania badania była porównywalna w grupach UDCA i placebo.

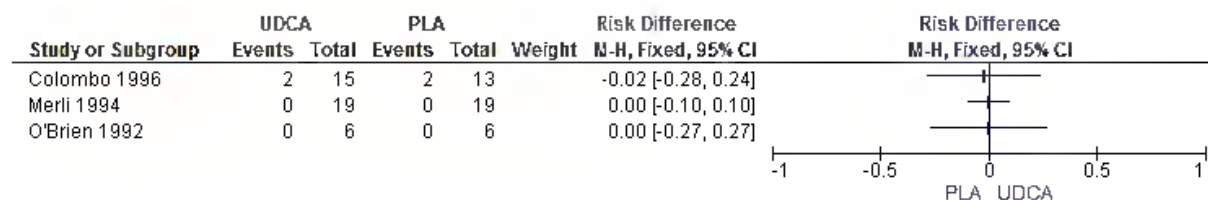
Tab. 27. Chorzy, którzy przzerwali badania UDCA vs PLA, CFALD.

Badanie	N _v /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Colombo 1996	15/13	0,87 [0,14; 5,32]	ns	-0,02 [-0,28; 0,24]	0,09	na
Merli 1994	na	na	na	0,00 [-0,10; 0,10]	na	na
O'Brien 1992	6/6	na	ns	0,00 [-0,27; 0,27]	ns	na

Rys. 1. Chorzy, którzy przzerwali badania UDCA vs PLA, CFALD (RR).



Rys. 2. Chorzy, którzy przzerwali badania UDCA vs PLA, CFALD (RD).



5 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

5.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 13 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- zgon;
- przeszczep wątroby;
- przeżycie bez przeszczepu wątroby;
- stopień przestrzegania zaleceń (ang. *compliance*);
- niepowodzenie leczenia;
- objawy choroby (w tym świąd i zmęczenie);
- schorzenia współistniejące;
- ocena stopnia zaawansowania histologicznego;
- parametry laboratoryjne (w tym stężenie bilirubiny oraz aktywność fosfatazy alkalicznej, ALAT, AspAT i γ -glutamylotransferazy);
- ocena ryzyka w skali Mayo;
- analiza histologiczna wątroby;
- analiza kwasów żółciowych (stężenie kwasów żółciowych w surowicy, udział poszczególnych kwasów żółciowych wśród wszystkich kwasów żółciowych w żółci).

Wyniki z badań klinicznych zebrano w postaci tabelarycznej w aneksie (patrz aneks 11.1).

W większości badań analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). W badaniu Leuschner 1989 2 chorych z grupy placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie. W badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994 i Oka 1990 nie podano informacji o liczebności populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Dla parametrów NNT podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Dla badania Poupon 1991 uwzględniono wyniki po zakończeniu badania. Pominięto wyniki analizy przejściowej (*interim analysis*). W przypadku oceny częstości

występowania żółtaków i przebarwień skóry oraz schorzeń współistniejących, ze względu na brak wyników po zakończeniu badania, przyjęto wyniki analizy przejściowej.

5.1.1 Zgon lub przeszczep wątroby

Metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych (zgon: RR=0,96 [95%CI: 0,65; 1,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNT=na; przeszczep wątroby: RR=0,86 [95%CI: 0,56; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNT=na; zgon lub przeszczep wątroby: RR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby: RR=1,08 [95%CI: 0,65; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon niezwiązany z chorobami wątroby: RR=0,76 [95%CI: 0,38; 1,53], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby: RR=0,93 [95%CI: 0,66; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNT=na).

Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby oceniane w badaniu Papatheodoridis 2002 było lepsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,31], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,30; 0,12], p=ns; HHT=na).

5-letnie i 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby było porównywalne w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: MD=4,25% [95%CI: -7,24; 15,73], p=ns oraz MD=-9,00% [95%CI: -40,14; 22,14], p=ns).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań. W większości badań włączonych do metaanaliz nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstościach występowania zgonów i/lub przeszczepów wątroby. Jedynie w badaniu Vuoristo 1995 zgon lub przeszczep wątroby raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej (RR=ns; RD=-0,16 [95%CI: -0,30; -0,02]).

Tab. 28. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon	12*	610/597	0,96 [0,65; 1,42]	ns	-0,003 [-0,03; 0,03]	ns	na
Przeszczep wątroby	9	534/522	0,86 [0,56; 1,32]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Zgon lub przeszczep wątroby	9	534/522	0,91 [0,69; 1,20]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon związany z chorobami wątroby	11**	533/523	1,08 [0,65; 1,80]	ns	0,003 [-0,02; 0,03]	ns	na
Zgon niezwiązany z chorobami wątroby	11**	533/523	0,76 [0,38; 1,53]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Zgon związany z chorobami lub przeszczep wątroby	8	457/448	0,93 [0,66; 1,31]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby	1	43/43	0,81 [0,50; 1,31]	ns	-0,09 [-0,30; 0,12]	ns	na

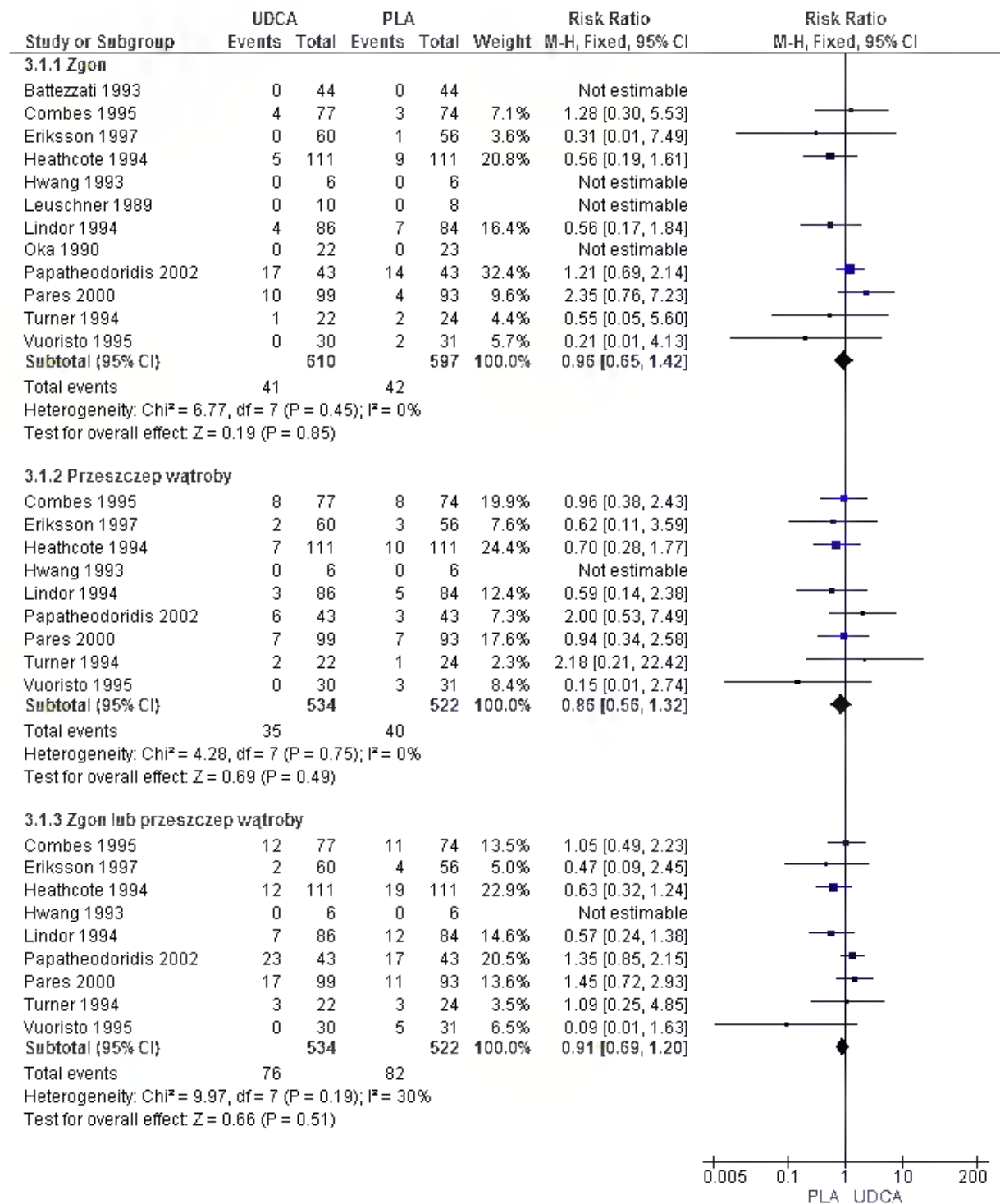
* w badaniu: Poupon 1991 nie podano informacji o liczbie zgonów w analizowanych grupach w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; ** poza badaniami Poupon 1991 i Combes 1995.

Tab. 29. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Przeżycie bez przeszczepu wątroby.

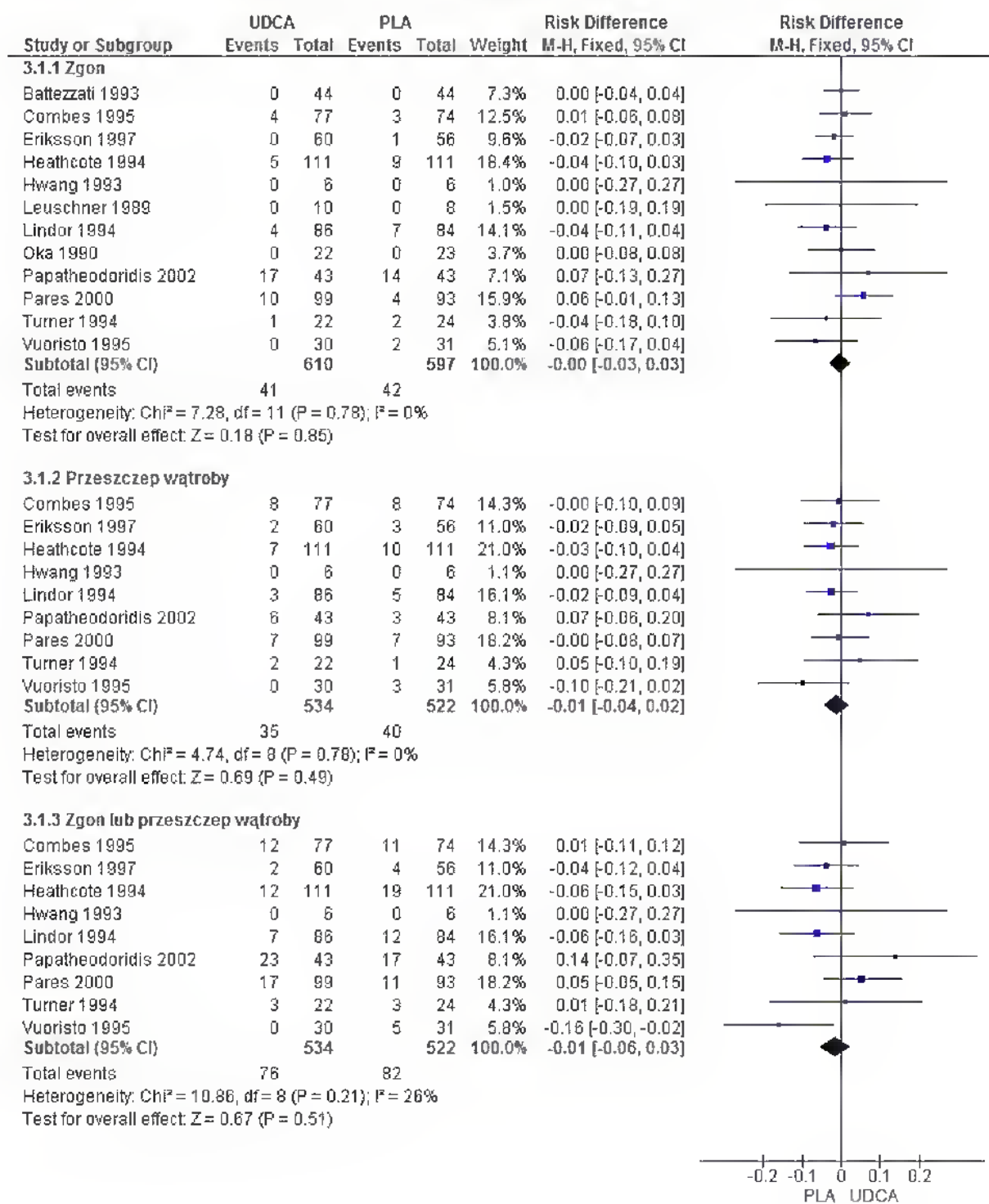
	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby	2	142/136	4,25 [-7,24; 15,73]	ns
10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby	1	44/44	-9,00 [-40,14; 22,14]	ns

*wartości w %.

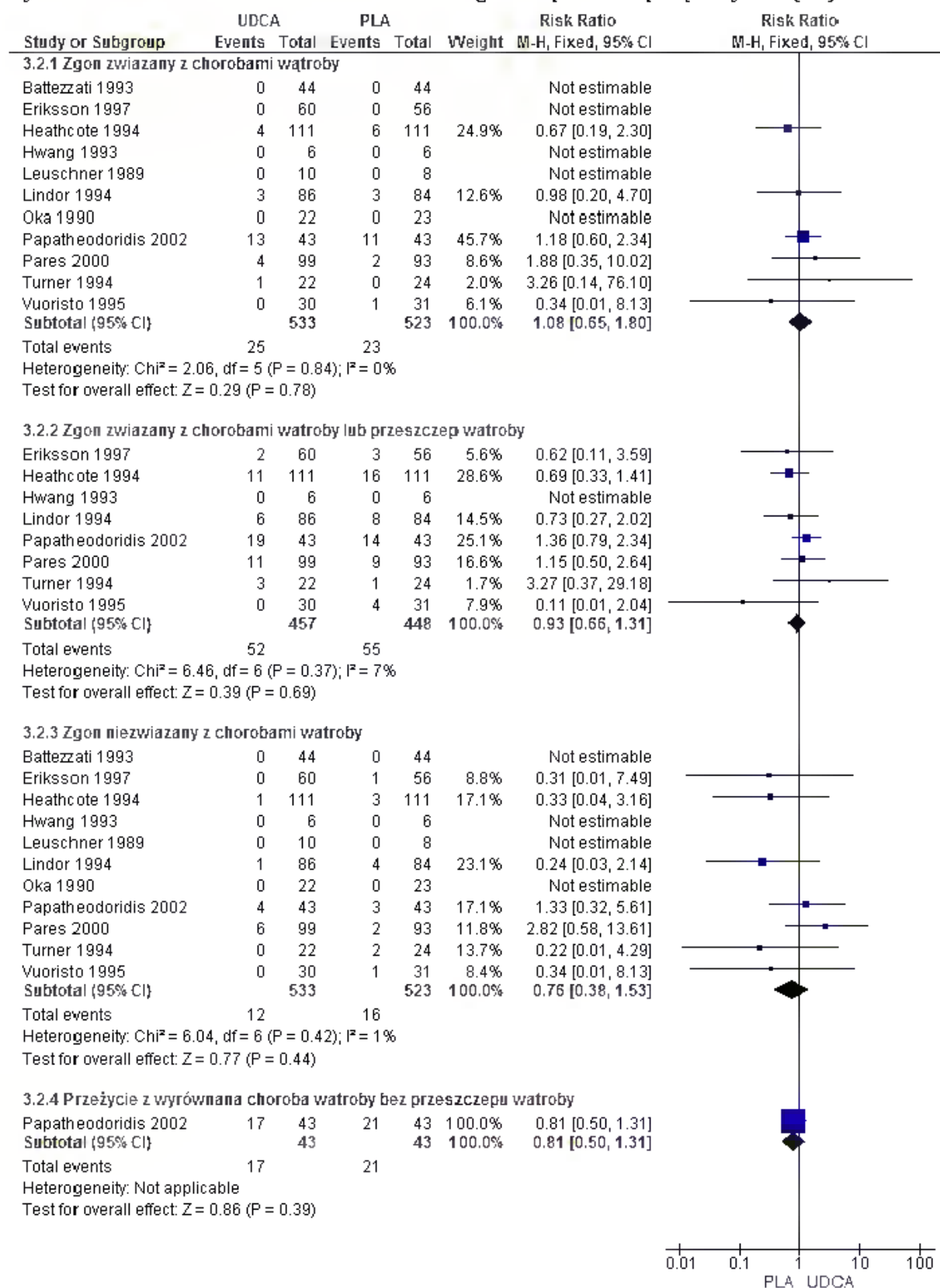
Ryc. 4. Analiza skuteczności UDCA vs PLA - PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 1 (RR).



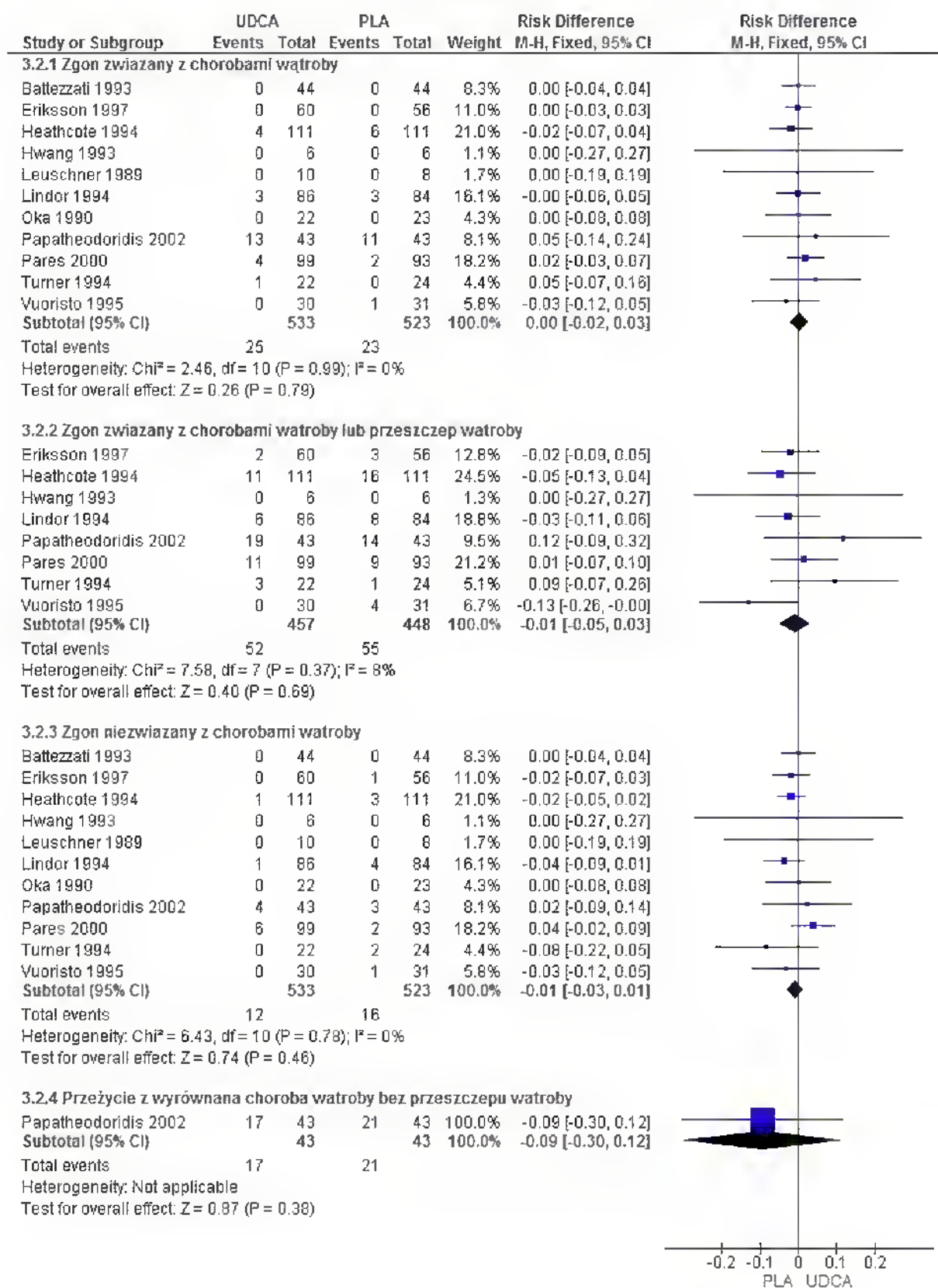
Ryc. 5. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 1 (RD).



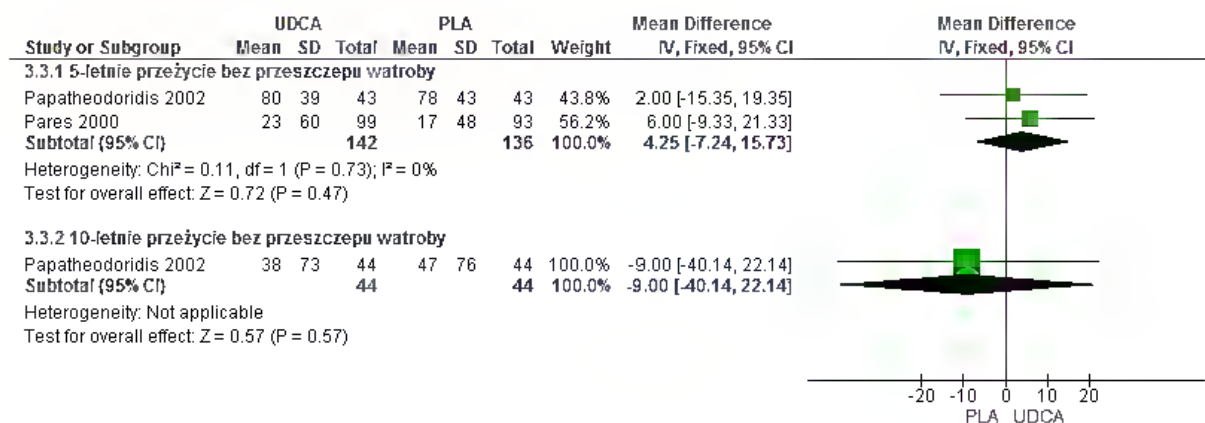
Ryc. 6. Analiza skuteczności UDCA vs PLA - PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 2 (RR).



Ryc. 7. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 2 (RD).



Ryc. 8. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Przeżycie bez przeszczepu wątroby (MD).



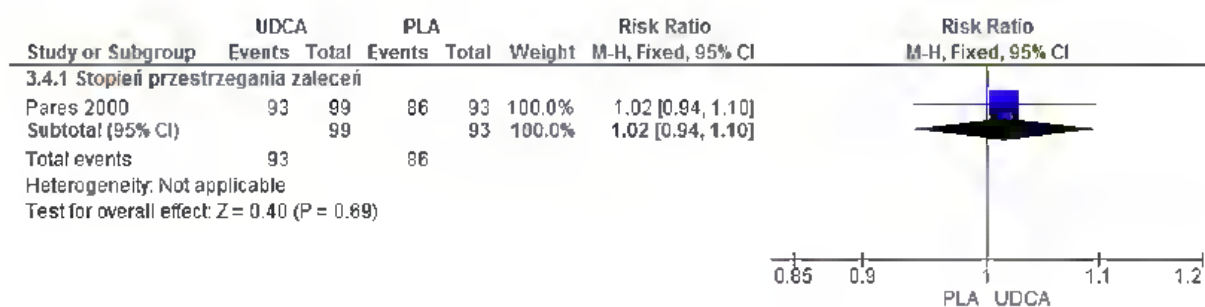
5.1.2 Stopień przestrzegania zaleceń

W badaniu Pares 2000 stopień przestrzegania zaleceń (ang. *compliance*) był zbliżony w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=1,02 [95%CI: 0,94; 1,10], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,09], p=ns; NNT=na).

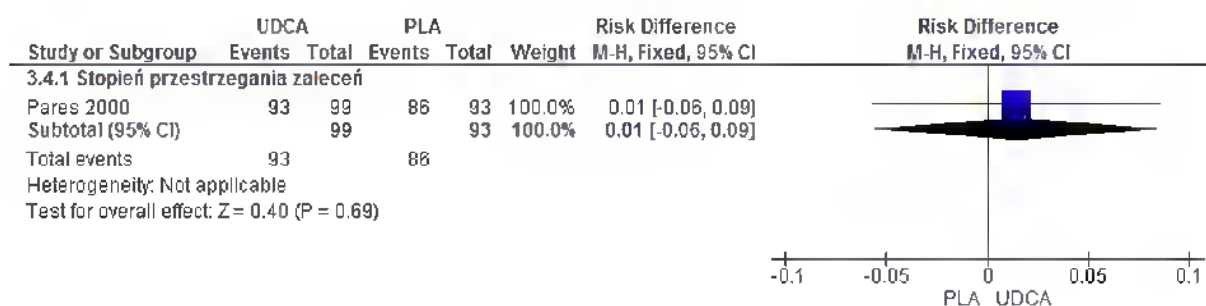
Tab. 30. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Stopień przestrzegania zaleceń	1	99/93	1,02 [0,94; 1,10]	ns	0,01 [-0,06; 0,09]	ns	na

Ryc. 9. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń (RR).



Ryc. 10. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń (RD).



5.1.3 Niepowodzenie leczenia

We włączonych do analizy badaniach stosowano różne definicje niepowodzenia leczenia:

- w badaniu Pares 2000 – wystąpienie zgonu lub przeszczepu wątroby;
- w badaniu Poupon 1991 – podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 $\mu\text{mol/l}$ lub stężenie $>200 \mu\text{mol/l}$ w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzeń niepożądanych;
- w badaniu Leuschner 1989 – 9-krotny wzrost poziomów transaminaz, 3-krotny wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej, wodobrzusze, podejrzenie nowotworu lub inne stanu zagrażającego życiu (np. krwawienia z przewodu pokarmowego);
- w badaniu Lindor 1994 – zgon; przeszczep wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania;
- w badaniu Combes 1995 – zgon przed przeszczepem; przeszczep wątroby; krwawienie z żylaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żylaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że **niepowodzenie leczenia** (niezależnie od definicji stosowanej w badaniach) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,72 [95%CI: 0,58; 0,88], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,03], p=ns; NNT=na).

Dla parametru RD z powodu dużej heterogeniczności ($I^2>70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR nie wykazano istotnej heterogeniczności.

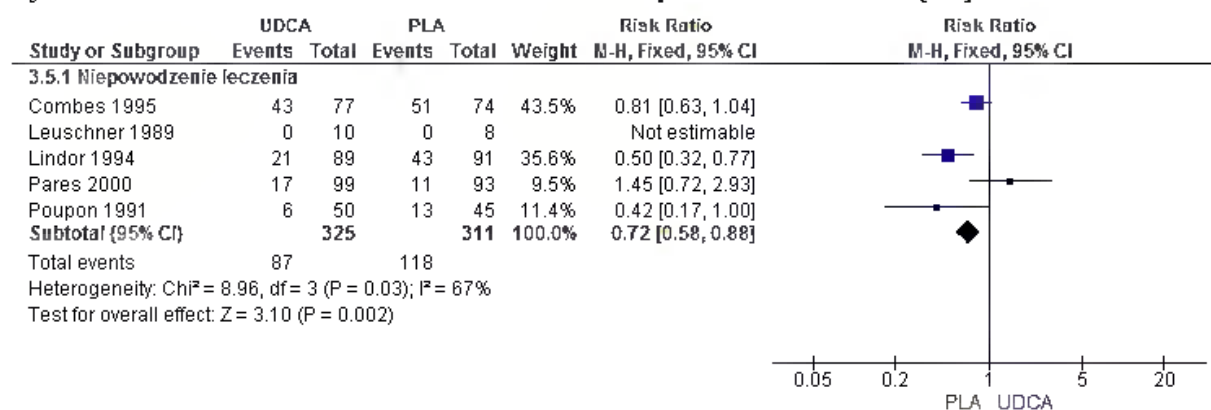
W badaniach Lindor 1994 i Poupon 1991 niepowodzenie leczenia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (Lindor 1994: RR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,77], p=0,002; RD=-0,24 [95%CI: -0,37; -0,10], p=0,06; NNT_{2lata}=5 [95%CI: 3; 10]; Poupon 1991: RR=ns; RD=-0,17 [95%CI: -0,33; -0,01], NNT_{2lata}=6 [95%CI: 4; 115]). W pozostałych badaniach nie osiągnięto istotności statystycznej.

Tab. 31. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia.

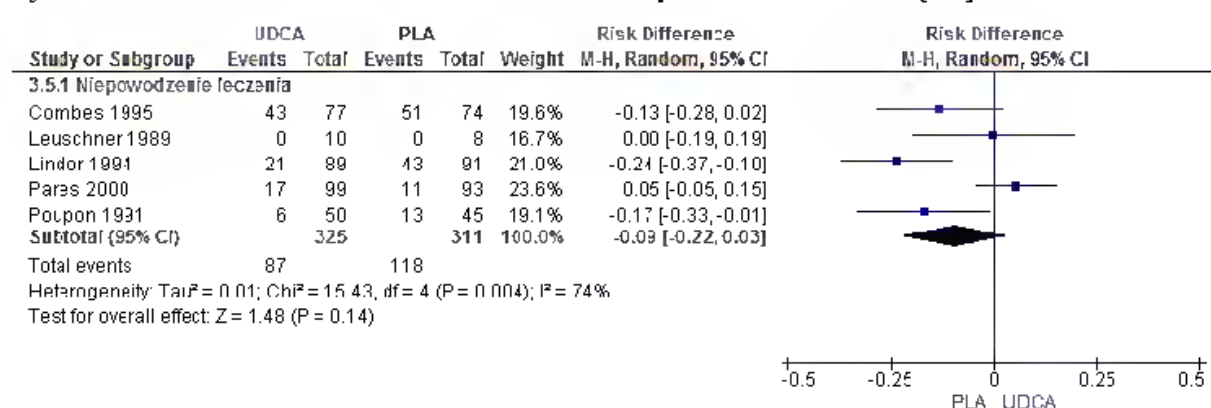
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Niepowodzenie leczenia	5	325/311	0,72 [0,58; 0,88]	0,002	-0,09 [-0,22; 0,03]*	ns	na

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

Ryc. 11. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia (RR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia (RD).



5.1.4 Objawy choroby

5.1.4.1 Ocena objawów choroby łącznie

Objawy choroby w badaniu Eriksson 1997 oceniano przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS). W badaniu Leuschner 1989 nie podano sposobu oceny subiektywnego odczucia poprawy.

Brak zmian oceny objawów choroby w badaniu Eriksson 1997 występował istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,55 [95%CI: 0,38; 0,79], p=0,001; RD=-0,31 [95%CI: -0,49; -0,14], p=0,0004; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 8]), natomiast **poprawa oceny objawów choroby** – istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=2,72 [95%CI: 1,52; 4,85], p=0,0007; RD=0,34 [95%CI: 0,17; 0,50], p<0,0001, NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 6]). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości pogorszenia objawów choroby (RR=0,78 [95%CI: 0,25; 2,41], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT=na).

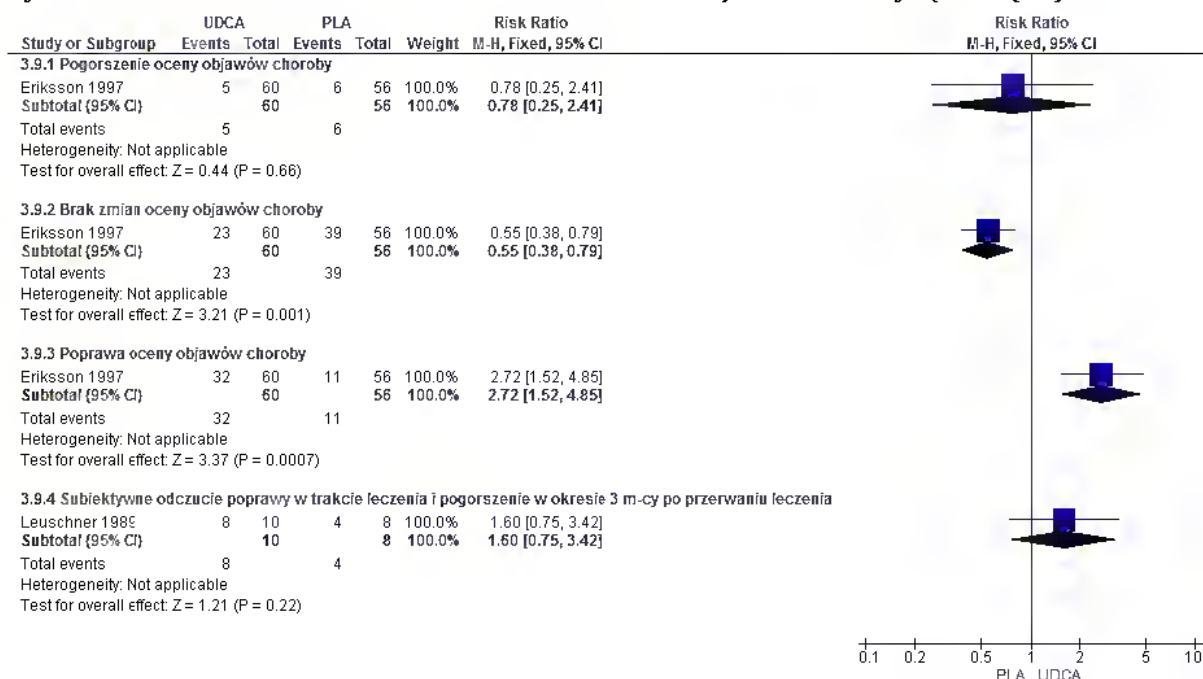
W badaniu Leuschner 1989 subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 miesięcy po przerwaniu występowało z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=1,60 [95%CI: 0,75; 3,42], p=ns; RD=0,30 [95%CI: -0,13; 0,73], p=ns; NNT=na).

Tab. 32. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie.

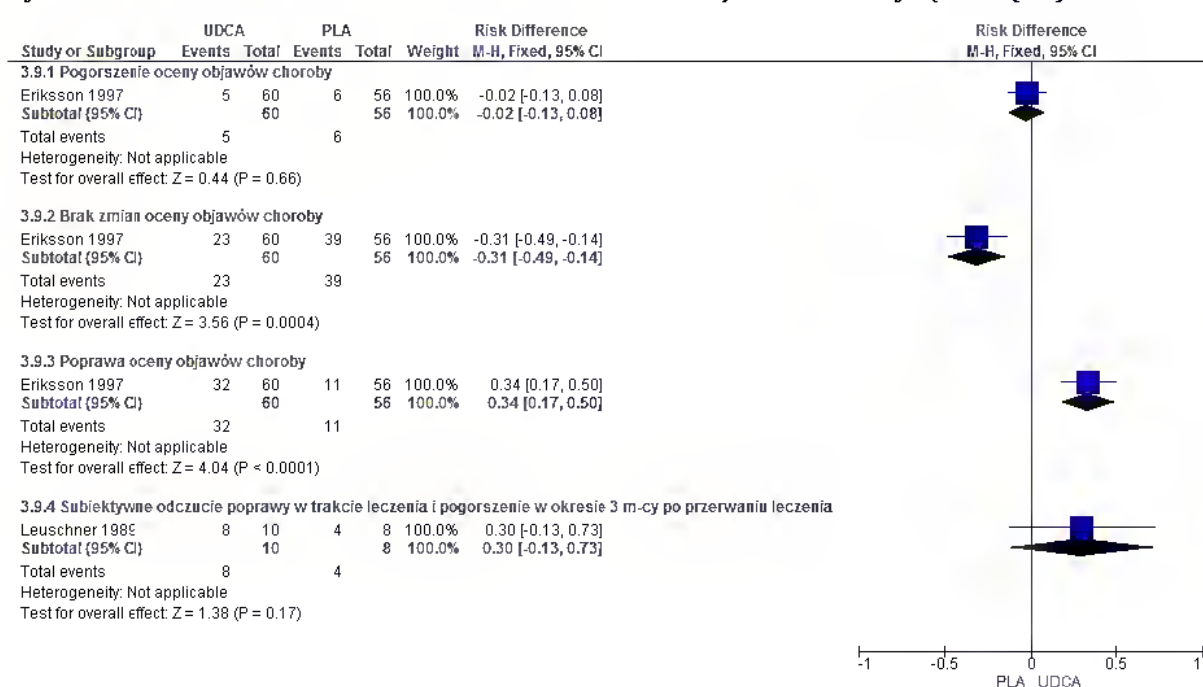
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie oceny objawów choroby	1	60/56	0,78 [0,25; 2,41]	ns	-0,02 [-0,13; 0,08]	ns	na
Brak zmian oceny objawów choroby	1	60/56	0,55 [0,38; 0,79]	0,001	-0,31 [-0,49; -0,14]	0,0004	4 [3; 8]
Poprawa oceny objawów choroby	1	60/56	2,72 [1,52; 4,85]	0,0007	0,34 [0,17; 0,50]	<0,0001	3 [2; 6]
Subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 mies. po przerwaniu	1	10/8	1,60 [0,75; 3,42]	ns	0,30 [-0,13; 0,73]	ns	na

NNH.

Ryc. 13. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie (RR).



Ryc. 14. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie (RD).



5.1.4.2 Świąd i zmęczenie

Metaanaliza wyników badań wykazała, że świąd i zmęczenie występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,96 [95%CI: 0,79; 1,17], p=ns;

RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT=na oraz RR=0,83 [95%CI: 0,50; 1,36], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,26; 0,11], p=ns; NNT=na).

Silne zmęczenie lub świąd raportowane w badaniu Combes 1995 występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,97], p=0,04; RD=-0,14 [95%CI: -0,27; -0,01], p=0,03; NNT_{2 lata}=8 [95%CI: 4; 85]).

Pogorszenie, brak zmian i poprawa oceny zarówno świądu, jak i zmęczenia występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (pogorszenie stopnia świądu: RR=0,72 [95%CI: 0,39; 1,35], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,15; 0,05], p=ns, NNT=na; brak zmian stopnia świądu: RR=1,06 [95%CI: 0,79; 1,43], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,13; 0,21], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia świądu: RR=1,43 [95%CI: 0,80; 2,56], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,19], p=ns; NNT=na; pogorszenie stopnia zmęczenia: RR=0,88 [95%CI: 0,46; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,18; 0,12], p=ns; NNT=na; brak zmian stopnia zmęczenia: RR=0,99 [95%CI: 0,69; 1,45], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,17; 0,17], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia zmęczenia: RR=1,06 [95%CI: 0,62; 1,79], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,18], p=ns; NNT=na).

Znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu raportowane w badaniu Lindor 1994 występowało z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=0,83 [95%CI: 0,12; 5,71], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT=na).

W przypadku częstości występowania zmęczenia z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W badaniu Poupon 1991 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść kwasu ursodeoksycholowego w częstości występowania zmęczenia (RR=0,63 [95%CI: 0,41; 0,96], p=0,03; RD=-0,18 [-0,33; -0,02], p=0,03, NNT_{2 lata}=6 [95%CI: 3; 45]). W badaniu Heathcote 1994 nie wykazano różnicy istotnej statystycznie.

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

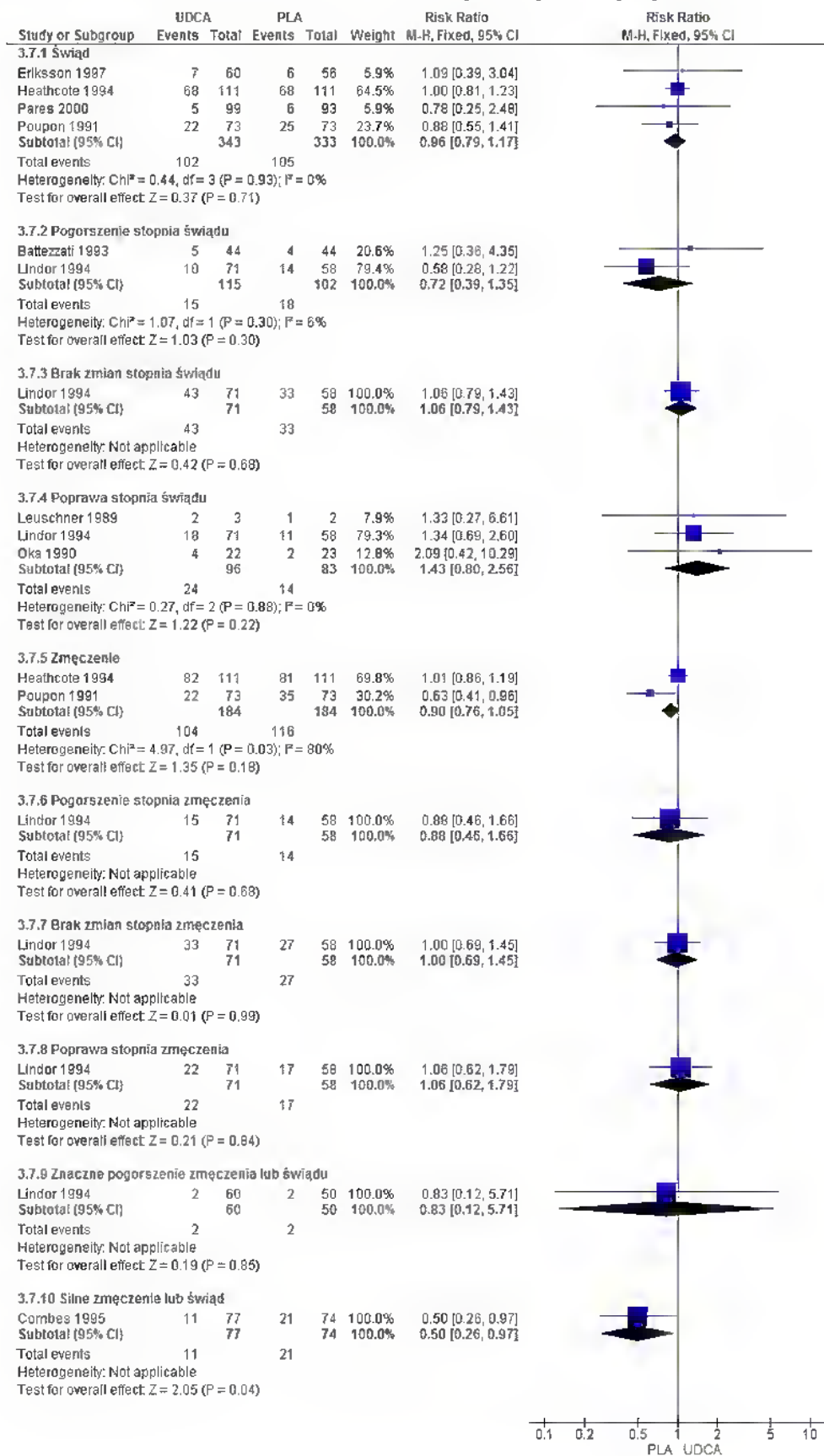
Tab. 33. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Świąd	4	343/333	0,96 [0,79; 1,17]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Pogorszenie stopnia świądu	2	115/102	0,72 [0,39; 1,35]	ns	-0,05 [-0,15; 0,05]	ns	na
Brak zmian stopnia świądu	1	71/58	1,06 [0,79; 1,43]	ns	0,04 [-0,13; 0,21]	ns	na
Poprawa stopnia	3	96/83	1,43 [0,80; 2,56]	ns	0,07 [-0,04; 0,19]	ns	na

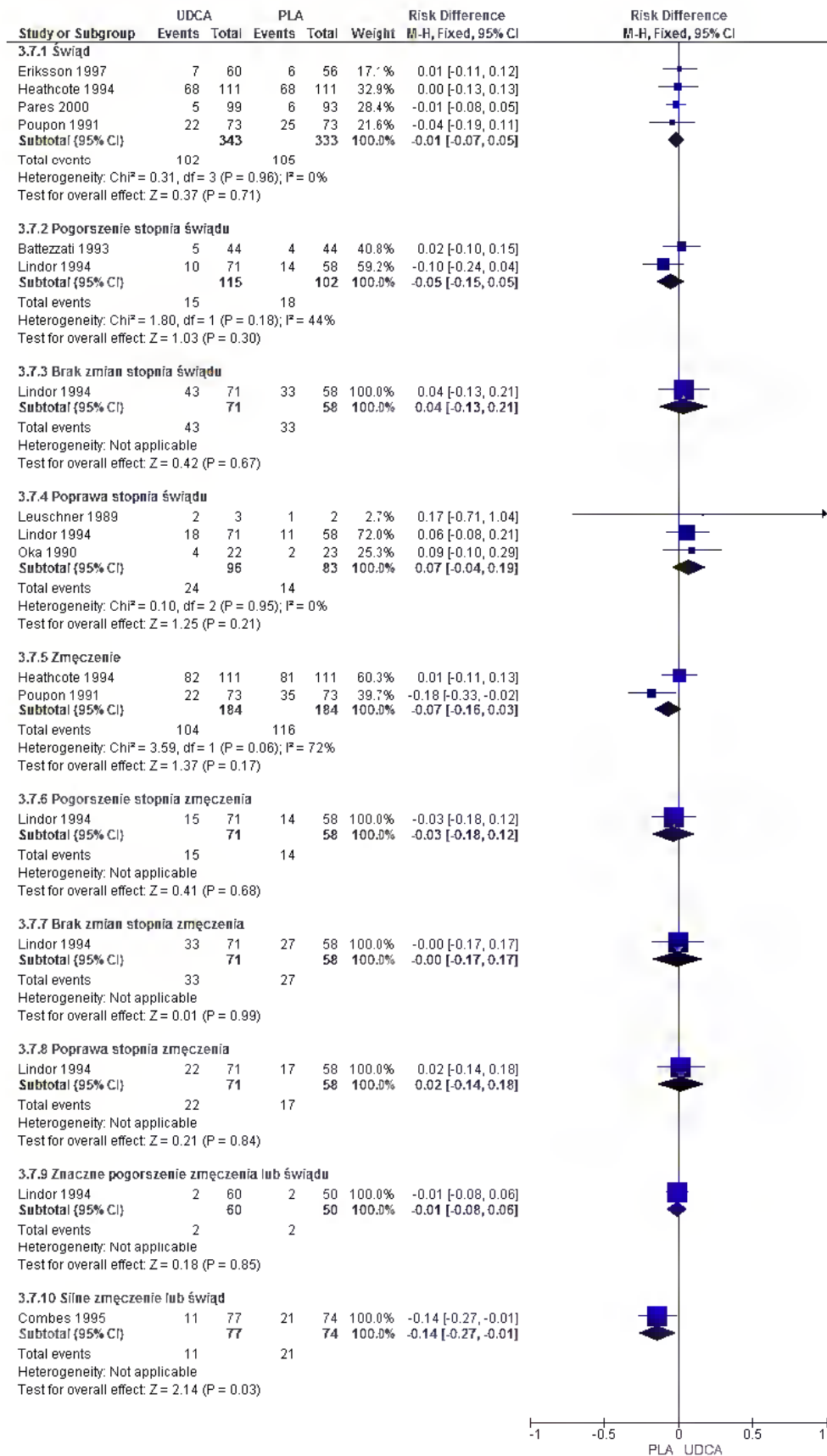
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
świędu							
Zmęczenie	2	184/184	0,83 [0,50; 1,36]*	ns	-0,08 [-0,26; 0,11]*	ns	na
Pogorszenie stopnia zmęczenia	1	71/58	0,88 [0,46; 1,66]	ns	-0,03 [-0,18; 0,12]	ns	na
Brak zmian stopnia zmęczenia	1	71/58	0,99 [0,69; 1,45]	ns	-0,00 [-0,17; 0,17]	ns	na
Poprawa stopnia zmęczenia	1	71/58	1,06 [0,62; 1,79]	ns	0,02 [-0,14; 0,18]	ns	na
Znaczne pogorszenie zmęczenia lub	1	60/50	0,83 [0,12; 5,71]	ns	-0,01 [-0,08; 0,06]	ns	na
świędu							
Silne zmęczenie lub świąd	1	77/74	0,50 [0,26; 0,97]	0,04	-0,14 [-0,27; -0,01]	0,03	8 [4; 85]

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

Ryc. 15. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie (RR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie (RD).



5.1.4.3 Ocena świądu i zmęczenia

W badaniu Pares 2000 świąd oceniano w skali 1-5 (1 – brak świądu, 2 – łagodny świąd, 3 – umiarkowany świąd, 4 – świąd powodujący nieznaczne zakłócenia snu, 5 – świąd powodujący znaczne zaburzenia snu). Zmęczenie zostało ocenione w skali 1-5 (1 – brak zmęczenia, 2 – łagodne zmęczenie, 3 – umiarkowane zmęczenie, 4 – ciężkie zmęczenie, 5 – trwałe zmęczenie).

W badaniu Battezzati 1993 świąd oceniano w skali 0-2 (0 – brak świądu, 2 – ciężki świąd).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie świądu i ocenie zmęczenia na koniec badania (ocena świądu na koniec badania: MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,39; 0,12], p=ns; ocena zmęczenia na koniec badania: MD=-0,20 pkt [95%CI: -0,48; 0,08], p=ns).

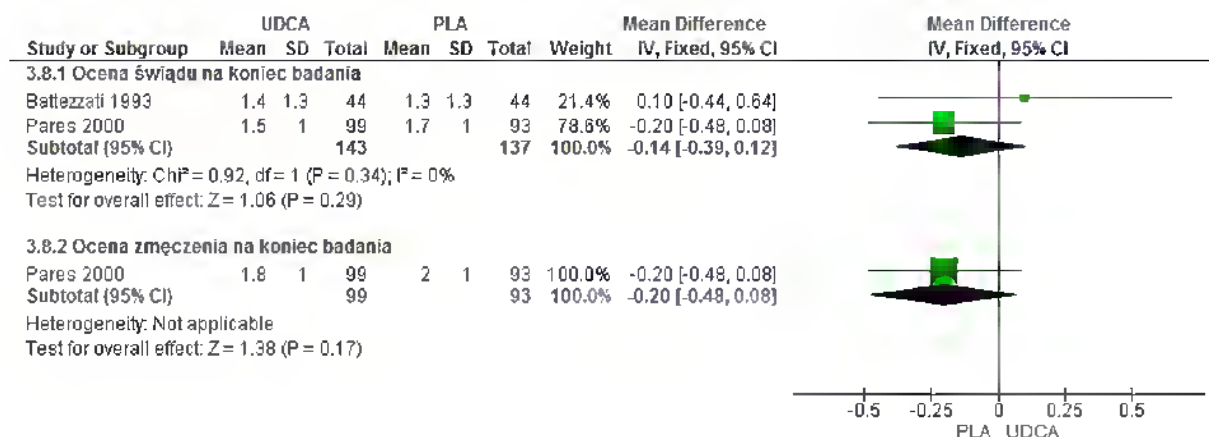
Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wynik metaanalizy jest spójny z wynikami badań.

Tab. 34. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena świądu i zmęczenia.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Ocena świądu na koniec badania	2	143/137	-0,14 [-0,39; 0,12]	ns
Ocena zmęczenia na koniec badania	1	99/93	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns

*wartości w pkt.

Ryc. 17. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena świądu i zmęczenia (MD).



5.1.4.4 Pozostałe objawy choroby

Rozwinięcie marskości wątroby, żółtaki, obecność żylaków przełyku i żółtaczkę obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (rozwinięcie marskości wątroby: RR=0,25 [95%CI: 0,04; 1,62], p=ns; RD=-0,43 [95%CI: -0,80; -0,06], p=0,02; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 17]; żółtaki:

RR=0,23 [95%CI: 0,05; 1,05], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,01], p=0,04; NNT_{6 mies.}=11 [95%CI: 6; 159]; obecność żylaków przełyku: RR=0,27 [95%CI: 0,11; 0,72], p=0,008; RD=-0,42 [95%CI: -0,67; -0,18], p=0,0007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 6]; żółtaczką: RR=0,36 [95%CI: 0,14; 0,91], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,26; 0,16], p=ns; NNT=na).

Pozostałe raportowane w badaniach objawy choroby (postać jawna choroby; dekompensacja marskości wątroby; hepatomegalia; splenomegalia; przebarwienia skóry; wodobrzusze; encefalopatia; krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego; rozwój żylaków; krwawienia z żylaków, wodobrzusze i/lub encefalopatia; eskalacja żylaków; pęknięcie żylaków przełyku; uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego) występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej.

W przypadku oceny częstości występowania żółtaczką dla parametru RD z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla parametru RR oraz dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

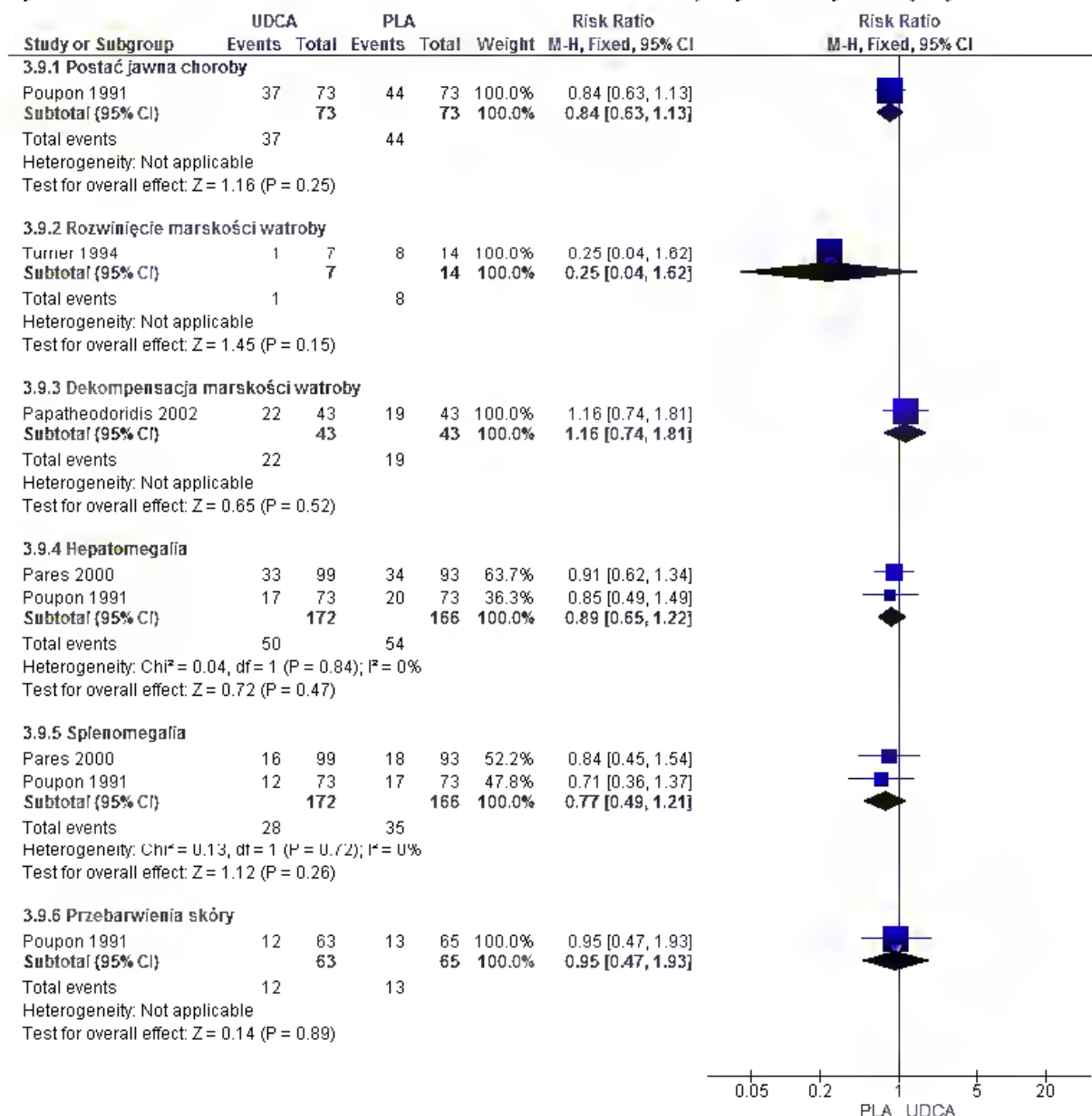
Tab. 35. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Postać jawna choroby	1	73/73	0,84 [0,63; 1,13]	ns	-0,10 [-0,26; 0,06]	ns	na
Rozwinięcie marskości wątroby	1	7/14	0,25 [0,04; 1,62]	ns	-0,43 [-0,80; -0,06]	0,02	3 [2; 17]
Dekompensacja marskości wątroby	1	43/43	1,16 [0,74; 1,81]	ns	0,07 [-0,14; 0,28]	ns	na
Hepatomegalia	2	172/166	0,89 [0,65; 1,22]	ns	-0,04 [-0,13; 0,06]	ns	na
Splenomegalia	2	172/166	0,77 [0,49; 1,21]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
Przebarwienia skóry	1	63/65	0,95 [0,47; 1,93]	ns	-0,01 [-0,15; 0,13]	ns	na
Żółtaki	1	67/62	0,23 [0,05; 1,05]	ns	-0,10 [-0,19; -0,01]	0,04	11 [6; 159]
Wodobrzusze	2	82/73	0,50 [0,11; 2,21]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Encefalopatia	2	159/143	0,39 [0,06; 2,56]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns	na
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1	99/93	0,63 [0,18; 2,15]	ns	-0,02 [-0,09; 0,04]	ns	na
Obecność	1	25/24	0,27 [0,11; 0,72]	0,008	-0,42 [-0,67; -0,18]	0,00	3 [2; 6]

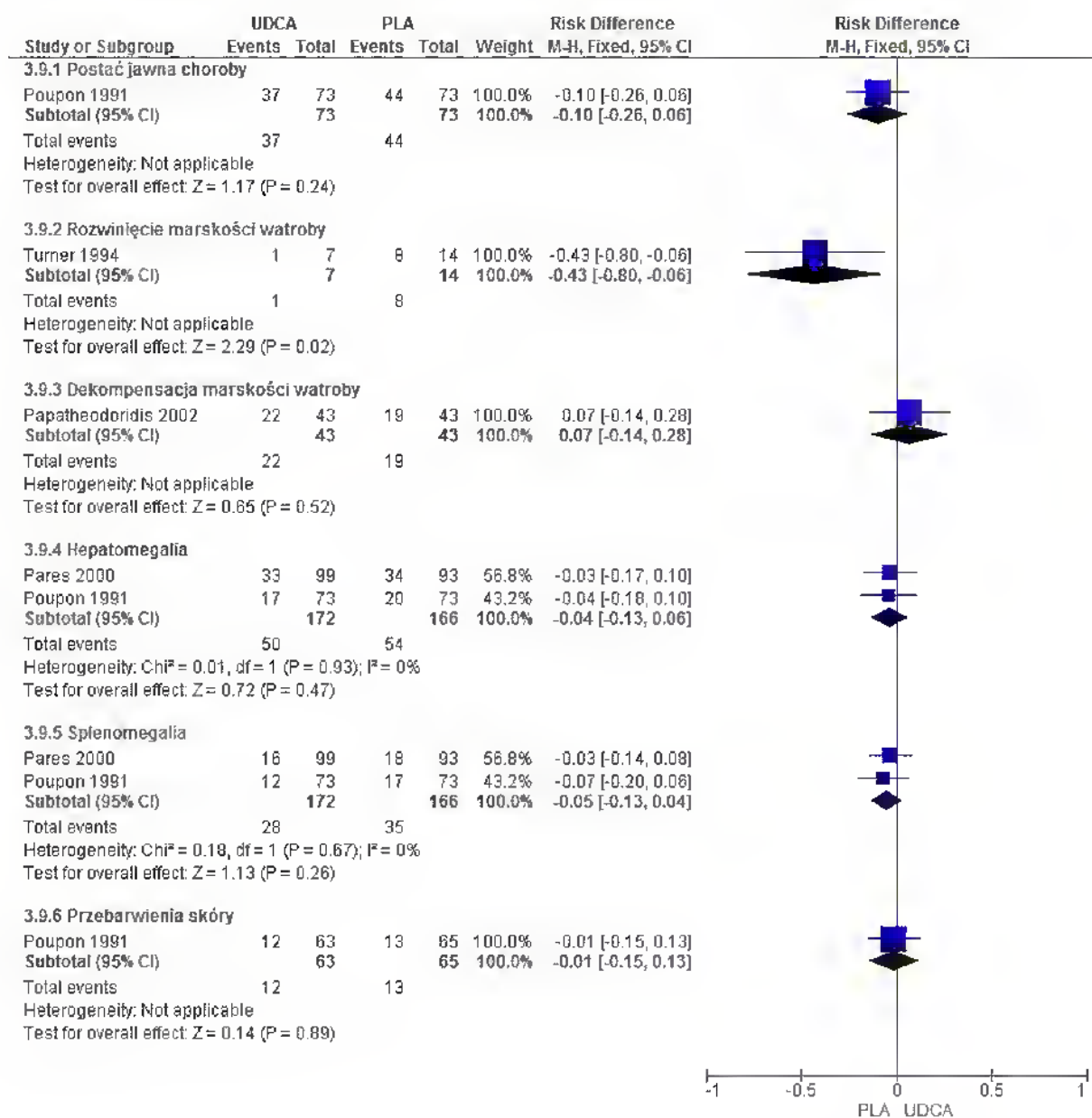
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
żyłaków przełyku						07	
Rozwój żyłaków	1	60/50	0,56 [0,21; 1,45]	ns	-0,08 [-0,21; 0,05]	ns	na
Krwawienia z żyłaków, wodobrzusze, encefalopatia	1	77/74	1,80 [0,81; 4,00]	ns	0,09 [-0,03; 0,20]	ns	na
Eskalacja żyłaków	1	77/74	1,92 [0,50; 7,40]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
Pęknięcie żyłaków przełyku	1	22/23	1,05 [0,07; 15,70]	ns	0,002 [-0,12; 0,12]	ns	na
Uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego	1	55/60	0,84 [0,40; 1,76]	ns	-0,03 [-0,18; 0,11]	ns	na
Żółtaczka	2	95/96	0,36 [0,14; 0,91]	0,03	-0,05 [-0,26; 0,16]*	ns	na

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

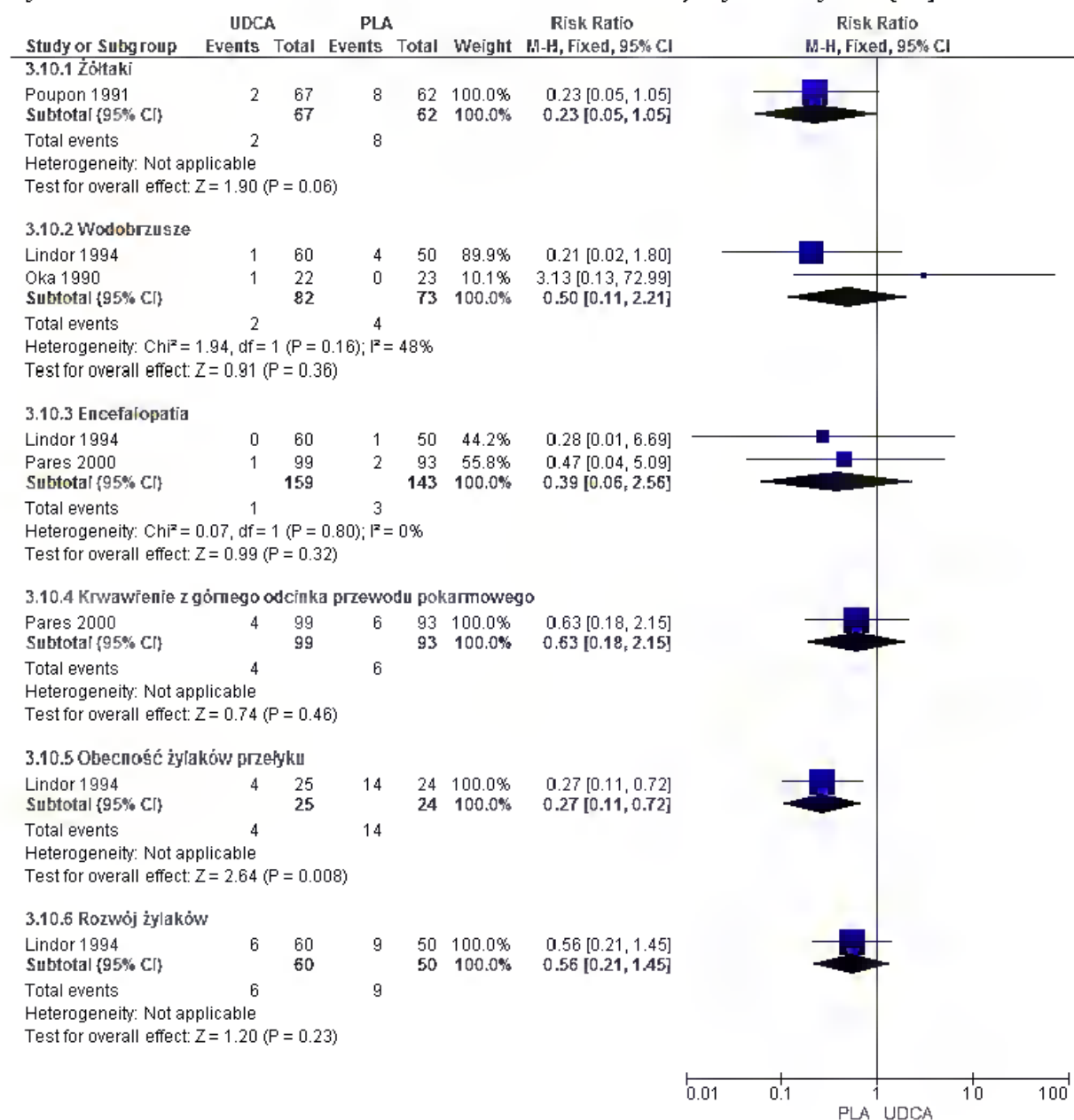
Ryc. 18. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 1 (RR).



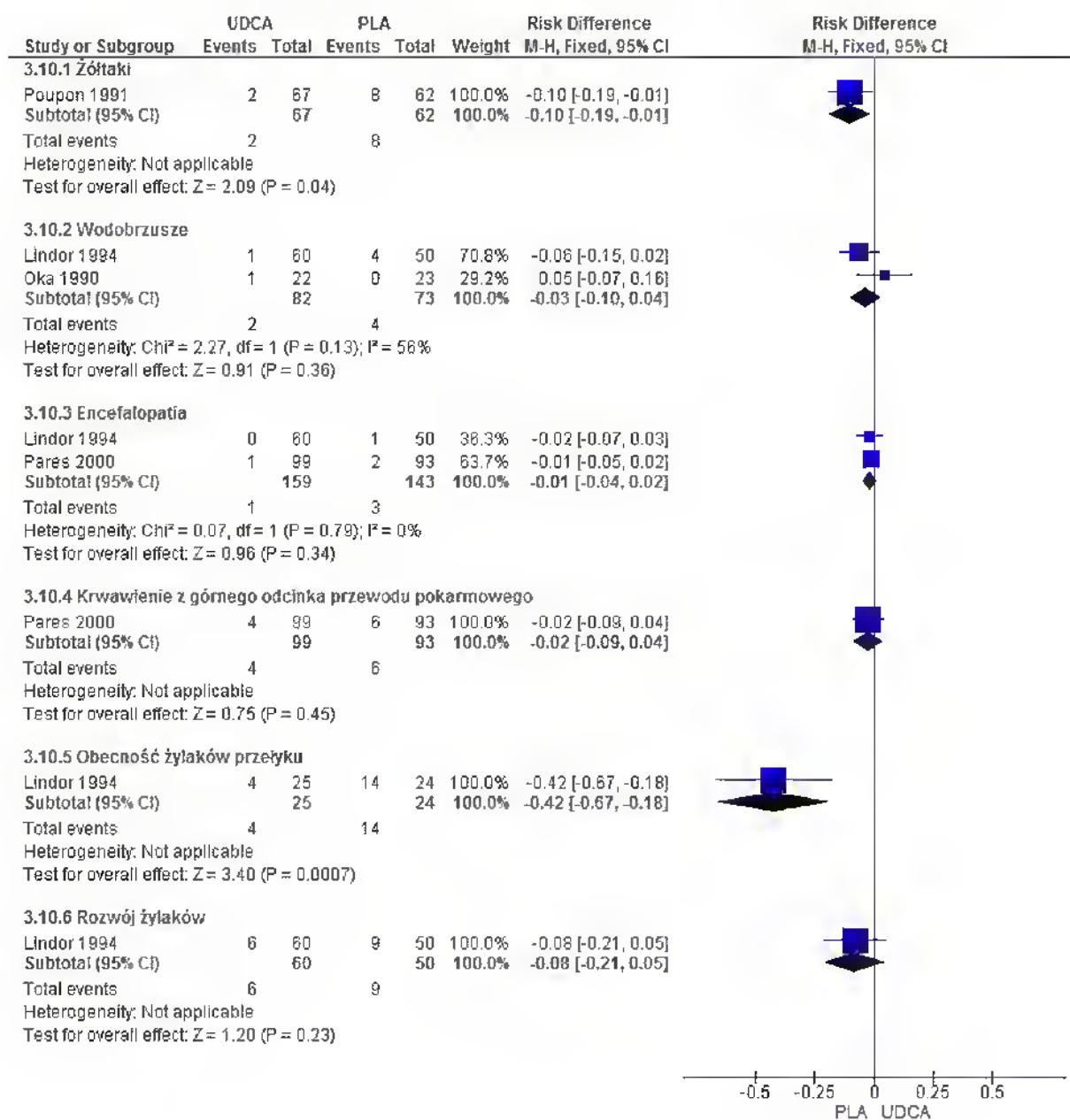
Ryc. 19. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 1 (RD).



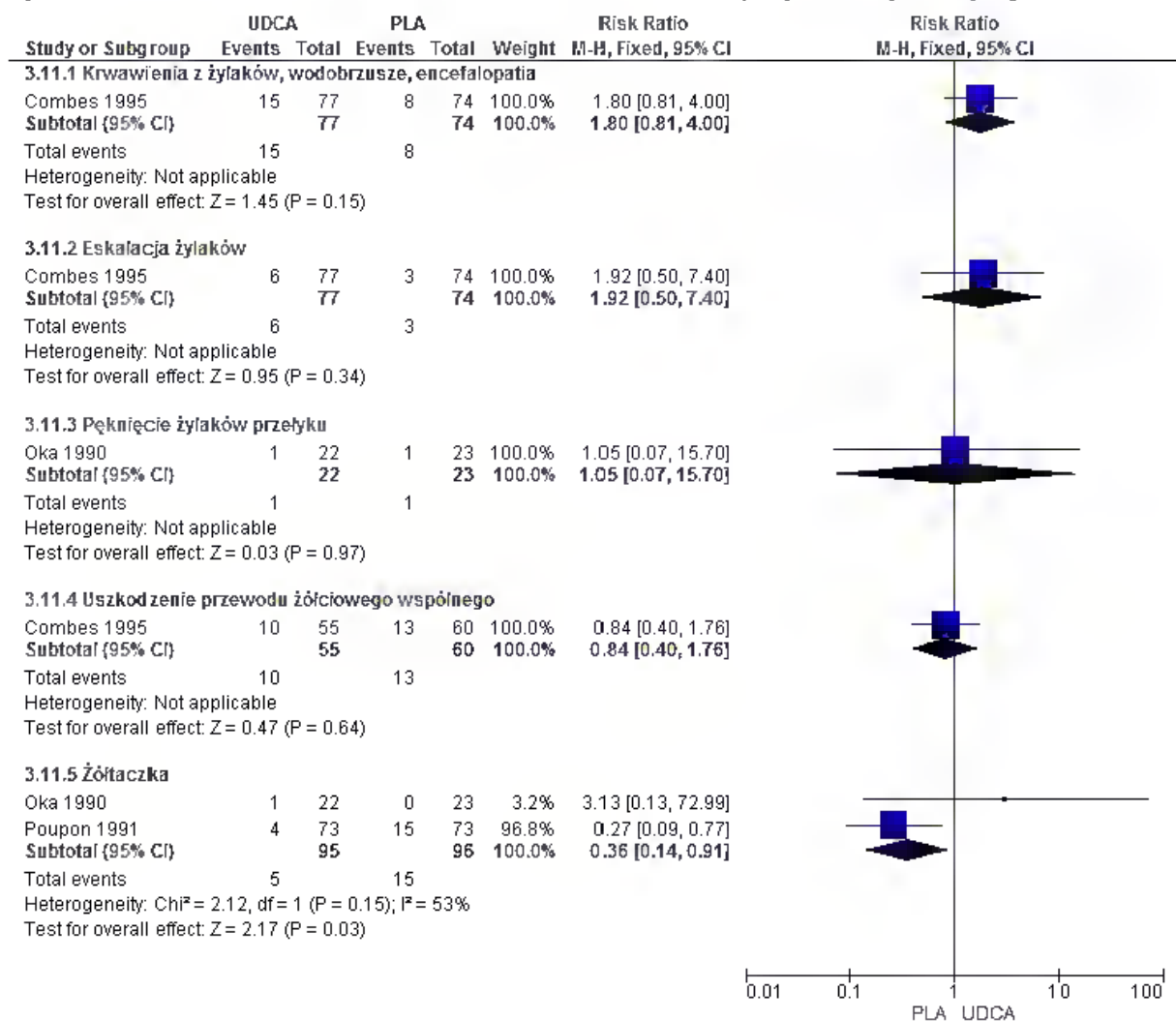
Ryc. 20. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 2 (RR).



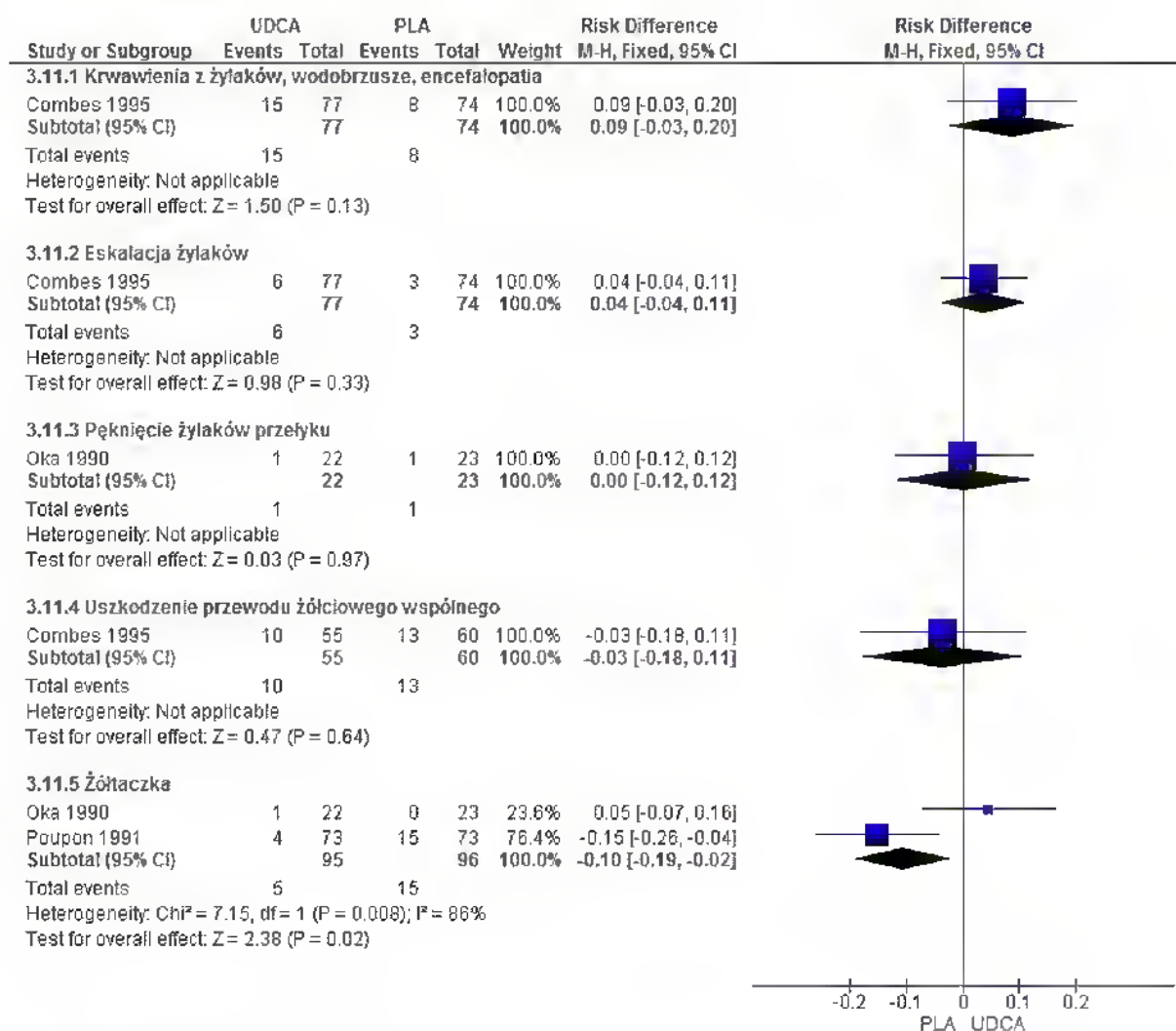
Ryc. 21. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 2 (RD).



Ryc. 22. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 3 (RR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 3 (RD).



5.1.4.5 Ocena pozostałych objawów choroby

W badaniu Pares 2000 przebarwienia i żółtaci oceniano w skali 0-5 (1 – brak przebarwień/żółtaków, 5 – bardzo widoczne przebarwienia/żółtaci),

W badaniu Turner 1994 samopoczucie oceniano przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS; zakres: 0-100, większy wynik odzwierciedla lepsze samopoczucie).

Ocena przebarwień na koniec badania raportowana w badaniu Pares 2000 była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,30 pkt [95%CI: -0,58; -0,02], p=0,04).

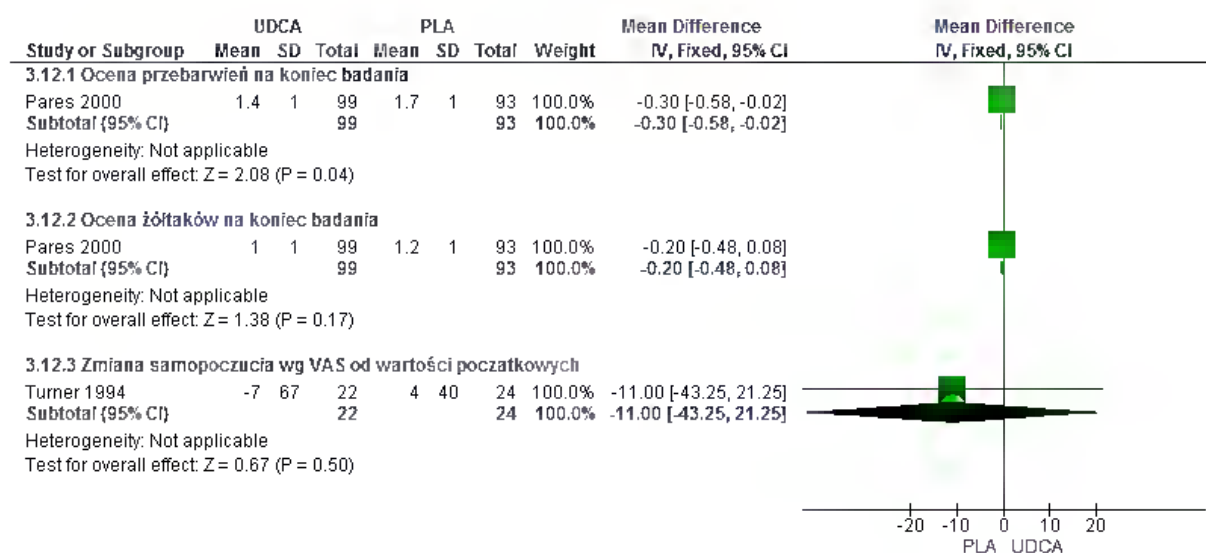
Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie żółtaków na koniec badania w badaniu Pares 2000 (MD=-0,20 pkt [95%CI: -0,48; 0,08], p=ns) oraz w zmianie oceny samopoczucia od wartości początkowych w badaniu Turner 1994 (MD=-11,00 pkt [95%CI: -43,25; 21,25], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena pozostałych objawów choroby.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Ocena przebarwień na koniec badania	1	99/93	-0,30 [-0,58; -0,02]	0,04
Ocena żółtaków na koniec badania	1	99/93	-0,20 [-0,48; 0,08]	ns
Zmiana oceny samopoczucia wg VAS od wartości początkowych	1	22/24	-11,00 [-43,25; 21,25]	ns

*wartości w pkt.

Ryc. 24. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena pozostałych objawów choroby (MD).



5.1.5 Schorzenia współistniejące

Występowanie schorzeń współistniejących analizowano w badaniu Poupon 1991 (wyniki analizy przejściowej - tj. po 6 m-cach - z publikacji Poupon 1990) i w badaniu Lindor 1994 (wyniki z publikacji Zukowski 1998).

Występowanie zapalenia stawów, zespołu Sjögrena, zespołu Raynauda i zespołu CSRT^{§§} w badaniu Poupon 1991 raportowano ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (zapalenie stawów: RR=1,48 [95%CI: 0,65; 3,36], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,07; 0,19], p=ns; NNT=na; zespół Sjögrena: RR=0,62 [95%CI: 0,33; 1,16], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,27; 0,03], p=ns; NNT=na; zespół Raynauda:

§§ główne objawy: zwapnienia w obrębie tkanek miękkich, objaw Raynauda, stwardnienia w obrębie palców rąk, teleangiektazje.

RR=1,57 [95%CI: 0,59; 4,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,16], p=ns, NNT=na; zespół CRST: RR=1,00 [95%CI: 0,21; 4,76], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNT=na).

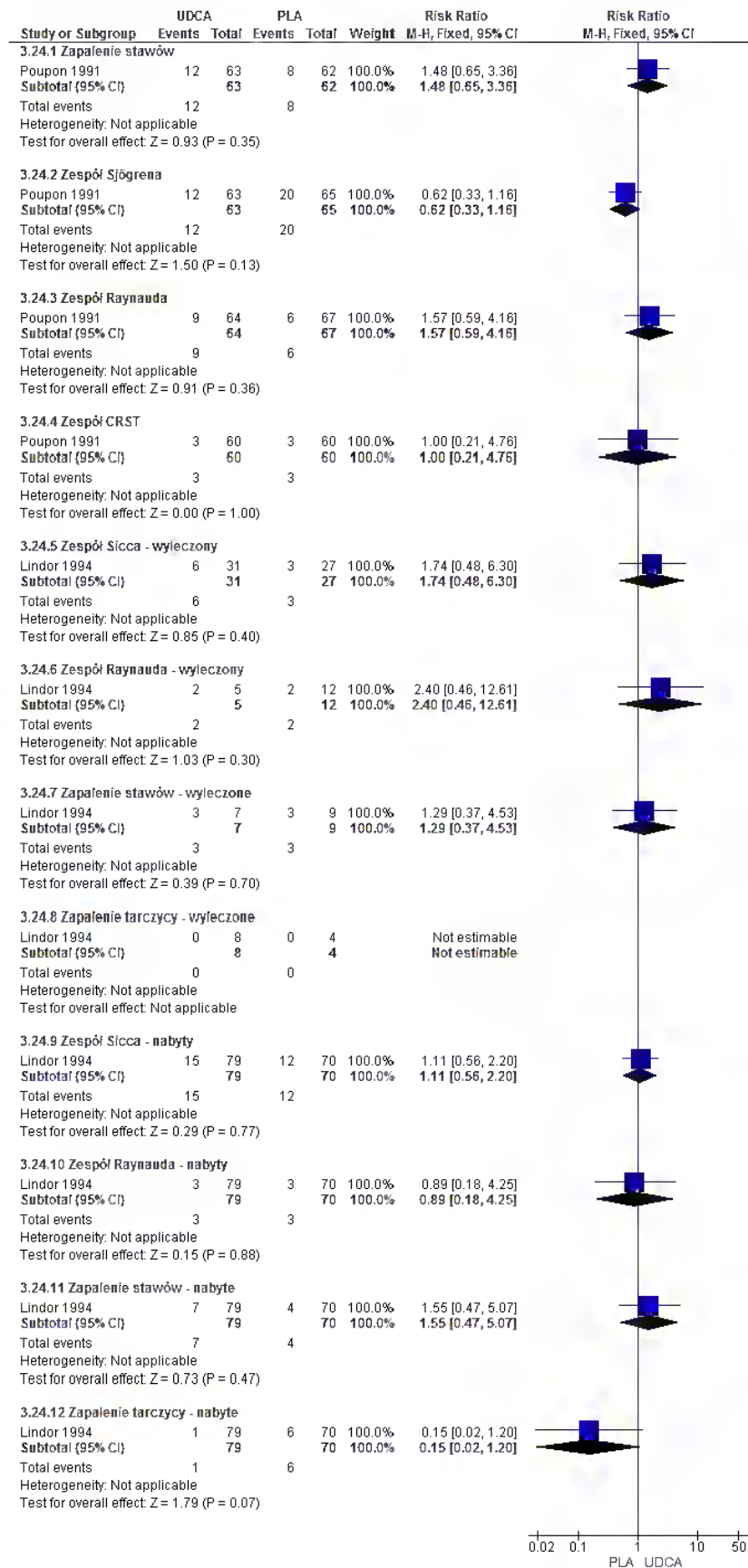
Częstość pojawienia się zapalenia stawów, zespołu Sicca*** i zespołu Raynauda w badaniu Lindor 1994 była porównywalna w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (zapalenie stawów: RR=1,55 [95%CI: 0,47; 5,07], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,11], p=ns; NNT=na; zespół Sicca: RR=1,11 [95%CI: 0,56; 2,20], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT=na; zespół Raynauda: RR=0,89 [95%CI: 0,18; 4,25], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNT=na). **Pojawienie się zapalenia tarczycy** (choroba Hashimoto) raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (RR=0,15 [95%CI: 0,02; 1,20], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,003], p=0,04; NNT_{2 lata}=14 [95%CI: 7; 334]).

Tab. 37. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące.

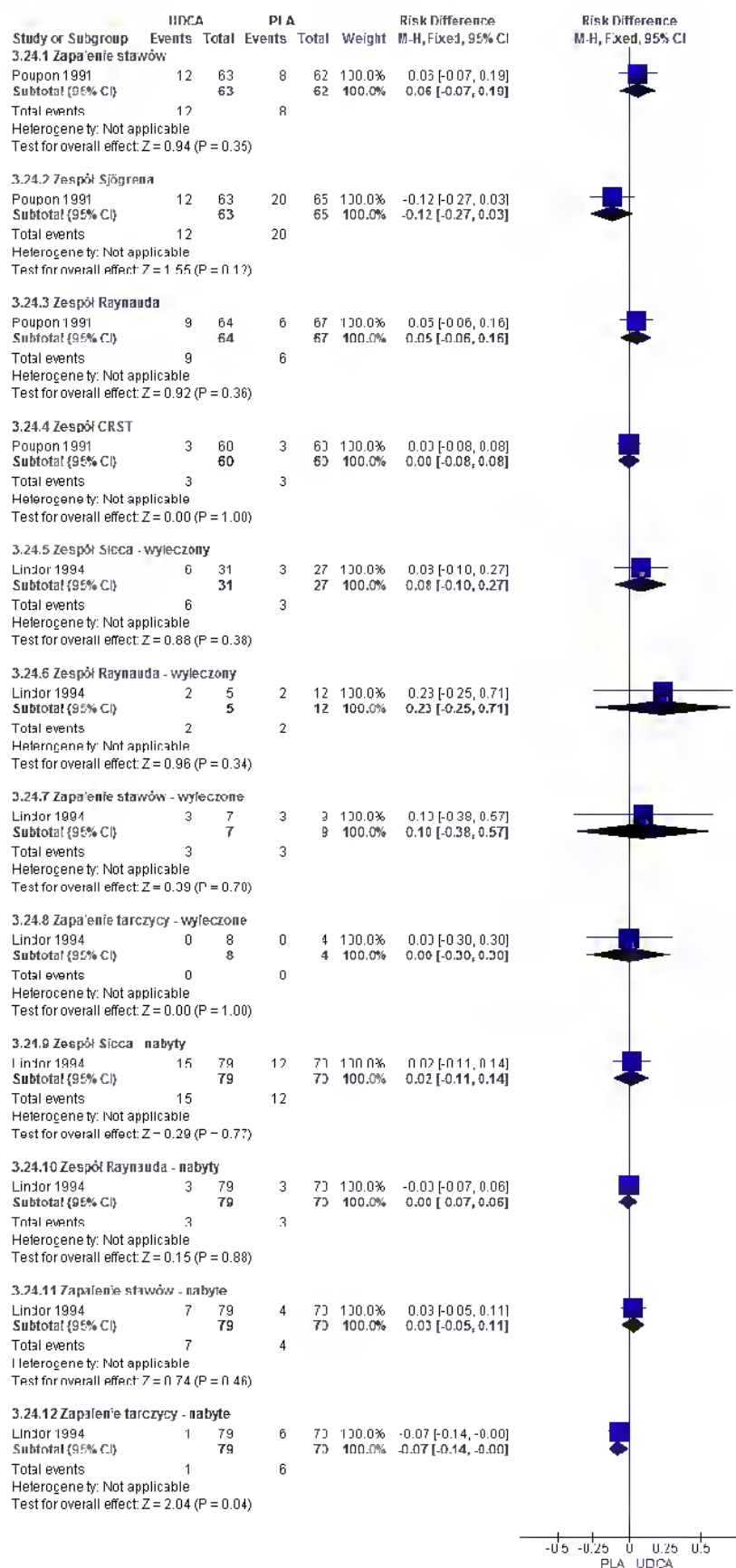
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zapalenie stawów	1	63/62	1,48 [0,65; 3,36]	ns	0,06 [-0,07; 0,19]	ns	na
Zespół Sjögrena	1	63/65	0,62 [0,33; 1,16]	ns	-0,12 [-0,27; 0,03]	ns	na
Zespół Raynauda	1	64/67	1,57 [0,59; 4,16]	ns	0,05 [-0,06; 0,16]	ns	na
Zespół CRST	1	60/60	1,00 [0,21; 4,76]	ns	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
Zdarzenia wyleczone							
Zespół Sicca	1	31/27	1,74 [0,48; 6,30]	ns	0,08 [-0,10; 0,27]	ns	na
Zespół Raynauda	1	5/12	2,40 [0,46; 12,61]	ns	0,23 [-0,25; 0,71]	ns	na
Zapalenie stawów	1	7/9	1,29 [0,37; 4,53]	ns	0,10 [-0,38; 0,57]	ns	na
Zapalenie tarczycy	1	8/4	-	-	0,00 [-0,30; 0,30]	ns	na
Zdarzenia nabyte							
Zespół Sicca	1	79/70	1,11 [0,56; 2,20]	ns	0,02 [-0,11; 0,14]	ns	na
Zespół Raynauda	1	79/70	0,89 [0,18; 4,25]	ns	-0,005 [-0,07; 0,06]	ns	na
Zapalenie stawów	1	79/70	1,55 [0,47; 5,07]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Zapalenie tarczycy	1	79/70	0,15 [0,02; 1,20]	ns	-0,07 [-0,14; -0,003]	0,04	14 [7; 334]

*** zespół Sicca jest zespołem typowych objawów w zespole Sjögrena.

Ryc. 25. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące (RR).



Ryc. 26. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące (RD).



5.1.6 Ocena stopnia zaawansowania histologicznego

Ocena stanu histologicznego została przeprowadzona na podstawie różnych skal:

- w badaniach Combes 1995, Leuschner 1989, Lindor 1994, Papatheodoridis 2002 i Pares 2000 – w skali od I do IV;
- w badaniu Poupon 1991 – w skali od 0 do 18 (zwłóknienie: 0-3, zapalenie żyły wrotnej: 0-3, martwica fragmentaryczna: 0-2, proliferacja przewodników: 0-2, martwica mięszu zrazikowego: 0-2, zapalenie: 0-3, cholestaza: 0-3).

Z tego powodu wyniki przedstawiono oddzielnie dla oceny w skali I-IV i 0-18.

Metaanaliza wyników badań wykazała, że pogorszenie stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowało z mniejszą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,94 [95%CI: 0,72; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,16; 0,09], p=ns; NNT=na). **Pogorszenie stanu histologicznego ocenianego w skali 0-18** raportowane w badaniu Poupon 1991 występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,77], p=0,005; RD=-0,29 [95%CI: -0,47; -0,11], p=0,02; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 10]).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że poprawa stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowała z większą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,02 [95%CI: 0,91; 4,48], p=ns; RD=0,23 [95%CI: -0,15; 0,62], p=ns; NNT=na). **Poprawa stanu histologicznego ocenianego w skali 0-18** raportowana w badaniu Poupon 1991 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (RR=1,94 [95%CI: 1,15; 3,26], p=0,01; RD=0,27 [95%CI: 0,08; 0,46], p=0,005; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 13]).

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstościami raportowania braku zmian stanu histologicznego w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=0,95 [95%CI: 0,68; 1,32], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,15; 0,11], p=ns; NNT=na). Progresję histologiczną o 2 stopnie oraz osiągnięcie IV stopnia zaawansowania klinicznego raportowano ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: RR=1,00 [95%CI: 0,32; 3,08], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns; NNT=na oraz RR=1,16 [95%CI: 0,81; 1,67], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,15; 0,36], p=ns; NNT=na).

Ocena histologiczna w skali 0-18 na koniec badania raportowana w badaniu Poupon 1991 była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-1,90 pkt [95%CI: -3,55; -0,25], p=0,02). Metaanaliza wyników badań wykazała, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV (MD=-0,27 pkt [95%CI: -0,80; 0,26], p=ns).

W przypadku oceny częstości występowania poprawy stanu histologicznego w skali I-IV dla parametru RD oraz w przypadku oceny stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań. W przypadku oceny częstości występowania poprawy stanu histologicznego w skali I-IV w badaniu Leuschner 1989 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść kwasu ursodeoksycholowego (RR=ns; RD=0,47 [95%CI: 0,09; 0,86], p=0,01; NNT_{9 mies.}=3 [95%CI: 2; 11]). W badaniu Lindor 1994 wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 38. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.

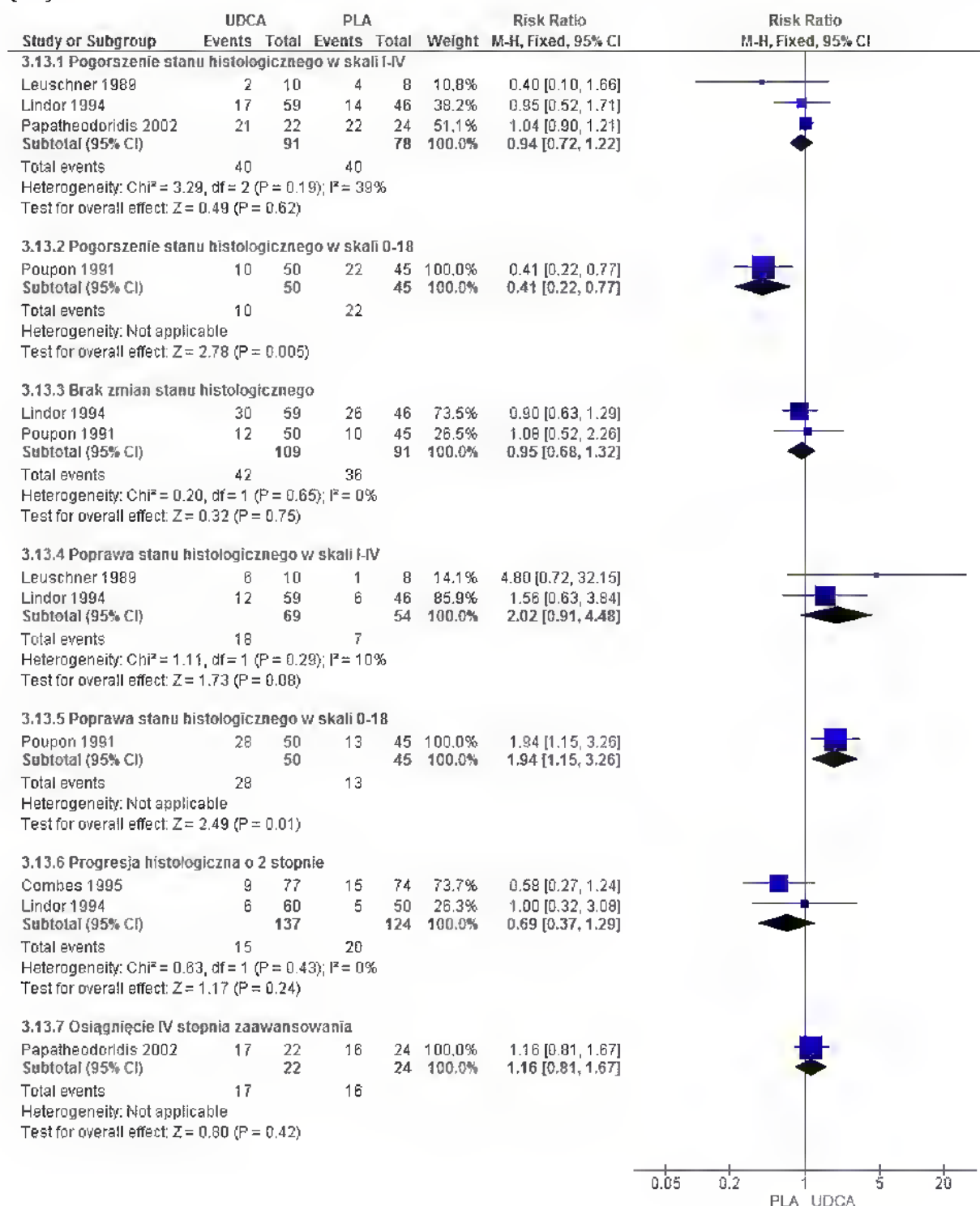
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie stanu histologicznego w skali I-IV	4	91/78	0,94 [0,72; 1,22]	ns	-0,03 [-0,16; 0,09]	ns	na
Pogorszenie stanu histologicznego w skali 0-18	1	50/45	0,41 [0,22; 0,77]	0,005	-0,29 [-0,47; -0,11]	0,02	4 [3; 10]
Brak zmian stanu histologicznego	2	109/91	0,95 [0,68; 1,32]	ns	-0,02 [-0,15; 0,11]	ns	na
Poprawa stanu histologicznego w skali I-IV	2	69/54	2,02 [0,91; 4,48]	ns	0,23 [-0,15; 0,62]*	ns	na
Poprawa stanu histologicznego w skali 0-18	1	50/45	1,94 [1,15; 3,26]	0,01	0,27 [0,08; 0,46]	0,005	4 [3; 13]
Progresja histologiczna o 2 stopnie	1	60/50	1,00 [0,32; 3,08]	ns	0,00 [-0,11; 0,11]	ns	na
Osiągnięcie IV stopnia zaawansowania	1	22/24	1,16 [0,81; 1,67]	ns	0,11 [-0,15; 0,36]	ns	na

Tab. 39. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.

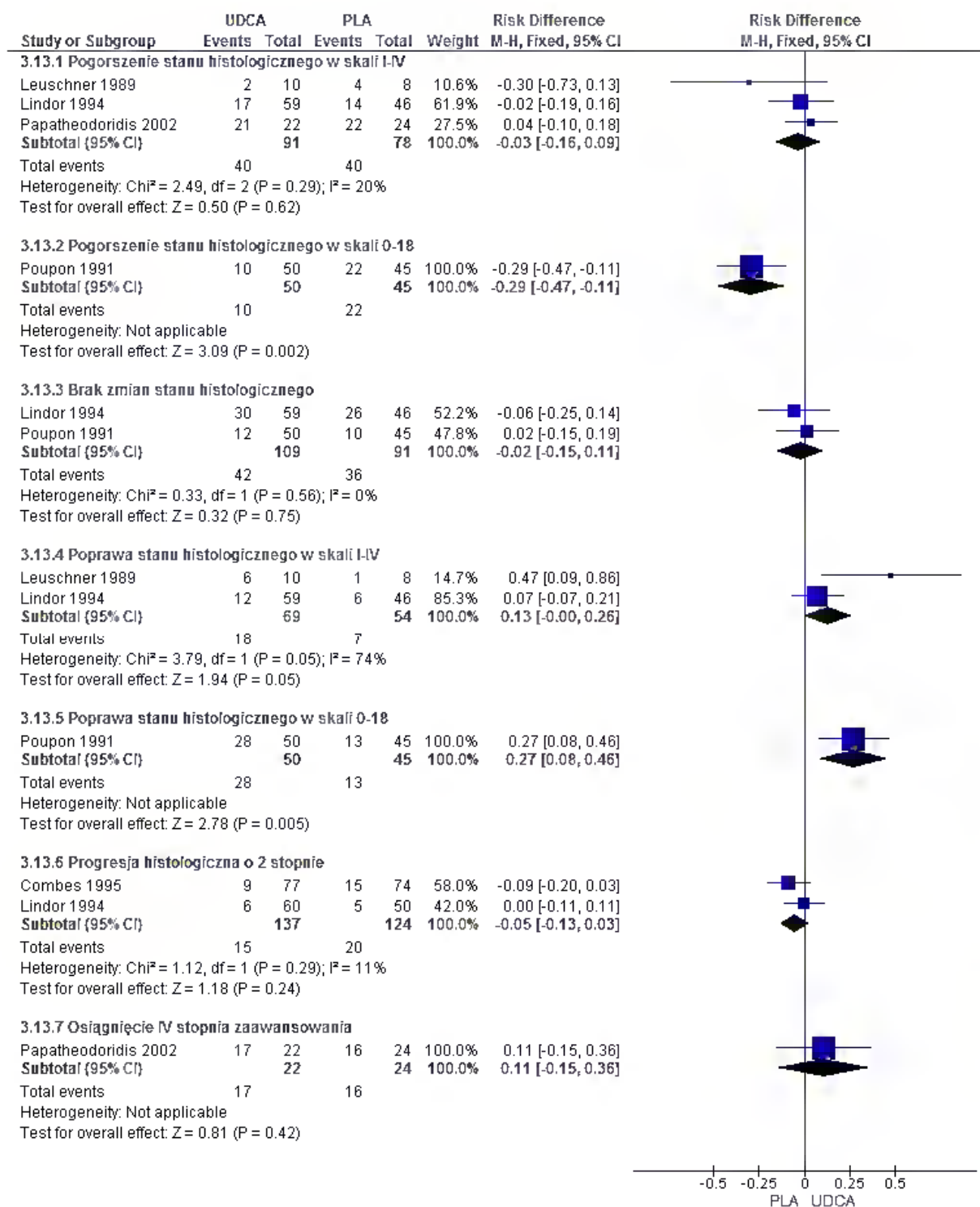
	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Ocena stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV	2	71/74	-0,27 [-0,80; 0,26]	ns
Ocena histologiczna na koniec badania w skali 0-18	1	50/45	-1,90 [-3,55; -0,25]	0,02

*wartości w pkt.

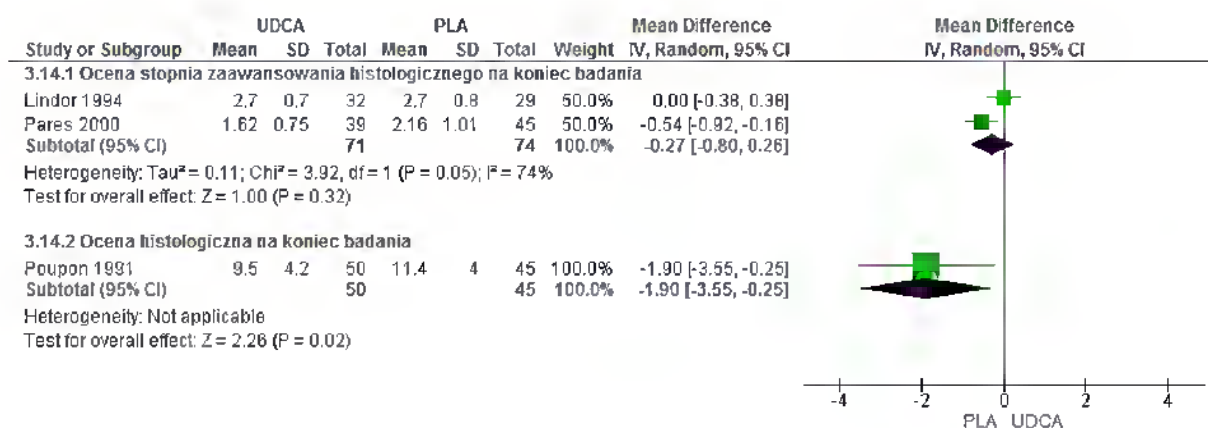
Ryc. 27. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (RR).



Ryc. 28. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (RD).



Ryc. 29. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (MD).



5.1.7 Parametry laboratoryjne

Podwojenie stężenia bilirubiny oraz wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (odpowiednio: RR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,51], p<0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,30; -0,12], p<0,00001; NNT_{2 lata}=5 [95%CI: 4; 9] oraz RR=0,46 [95%CI: 0,25; 0,86], p=0,01; RD=-0,35 [95%CI: -0,61; -0,10], p=0,007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 11]).

Zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowej raportowane w badaniu Vuoristo 1995 oraz **poziom aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej w normie**, a także **poziom γ -glutamylotransferazy w normie** raportowane w badaniu Oka 1990 występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: RR=2,01 [95%CI: 1,10; 3,69], p=0,02; RD=0,35 [95%CI: 0,10; 0,61], p=0,007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 11]; RR=24,00 [95%CI: 1,50; 384,18], p=0,02; RD=0,50 [95%CI: 0,29; 0,71], p<0,00001; NNT_{24 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4] oraz RR=11,48 [95%CI: 0,67; 196,07], p=ns; RD=0,23 [95%CI: 0,04; 0,41], p=0,02; NNT_{24 tyg.}=5 [95%CI: 3; 23]).

Poziom fosfatazy alkalicznej w normie, stężenie bilirubiny <20 μ mol/l, dodatnie przeciwciała mitochondrialne, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe oraz dodatnie przeciwciała przeciw mięśniom gładkim raportowano ze zbliżonymi częstościami w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (poziom fosfatazy alkalicznej w normie: RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNT=na; stężenie bilirubiny <20 μ mol/l: RR=1,25 [95%CI: 0,89; 1,76], p=ns; RD=0,15 [95%CI: -0,07; 0,38], p=ns; NNT=na; dodatnie przeciwciała mitochondrialne: RR=0,93 [95%CI: 0,81; 1,06], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], p=ns; NNT=na; dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe: RR=0,84 [95%CI: 0,58; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,20; 0,07], p=ns; NNT=na; dodatnie przeciwciała przeciw mięśniom gładkim: RR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,81], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNT=na).

Dla oceny częstości podwojenia stężenia bilirubiny nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wynik metaanalizy jest spójny z wynikami badań.

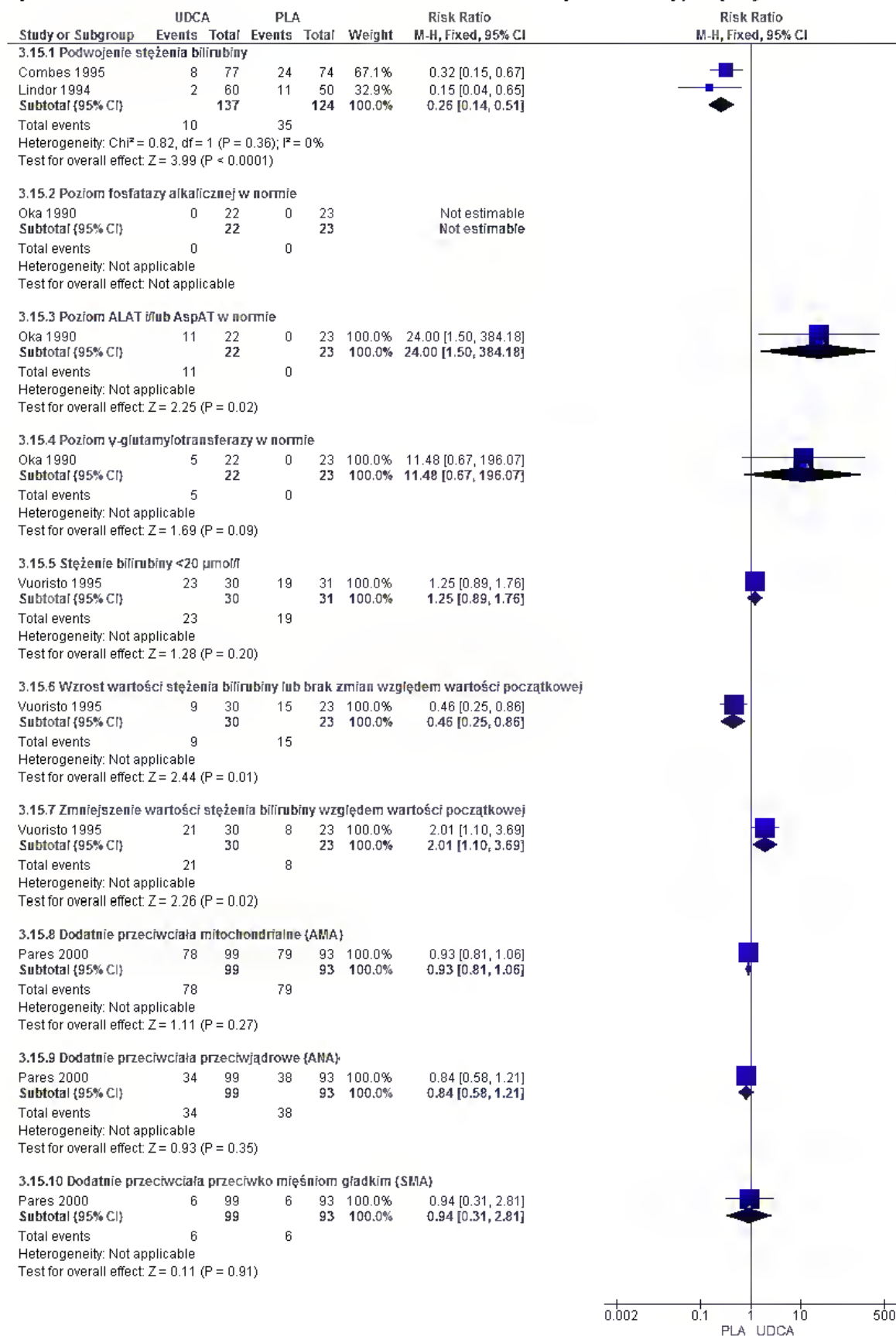
Tab. 40. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Podwojenie stężenia bilirubiny	2	137/124	0,26 [0,14; 0,51]	<0,0001	-0,21 [-0,30; -0,12]	<0,0001	5 [4; 9]
Poziom fosfatazy alkalicznej w normie	1	22/23	-	na	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
Poziom ALT i/lub AST w normie	1	22/23	24,00 [1,50; 384,18]	0,02	0,50 [0,29; 0,71]	<0,0001	2 [2; 4]
Poziom γ-glutamylotransferazy w normie	1	22/23	11,48 [0,67; 196,07]	ns	0,23 [0,04; 0,41]	0,02	5 [3; 23]
Stężenie bilirubiny <20 μmol/l	1	30/31	1,25 [0,89; 1,76]	ns	0,15 [-0,07; 0,38]	ns	na
Wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej	1	30/31	0,46 [0,25; 0,86]	0,01	-0,35 [-0,61; -0,10]	0,007	3 [2; 11]
Zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowej	1	30/31	2,01 [1,10; 3,69]	0,02	0,35 [0,10; 0,61]	0,007	3 [2; 11]
Dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA)	1	99/93	0,93 [0,81; 1,06]	ns	-0,06 [-0,17; 0,05]	ns	na
Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	1	99/93	0,84 [0,58; 1,21]	ns	-0,07 [-0,20; 0,07]	ns	na
Dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom	1	99/93	0,94 [0,31; 2,81]	ns	-0,004 [-0,07; 0,06]	ns	na

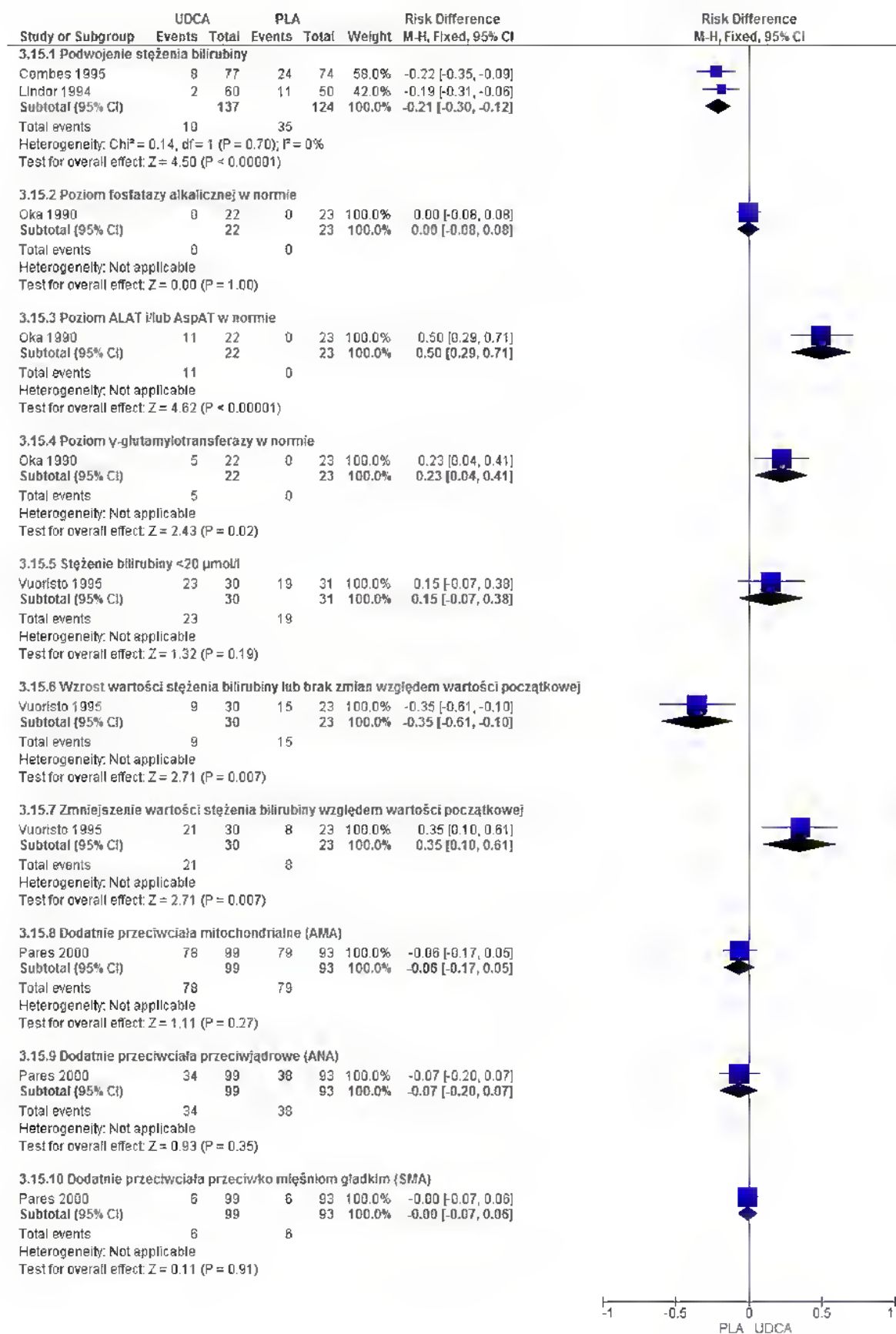


	Liczba badań	N_i/N_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
gładkim (SMA)							

Ryc. 30. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne (RR).



Ryc. 31. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne (RD).



5.1.7.1 Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania

Metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie bilirubiny** oraz istotnie statystycznie mniejsze **aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotransferazy** (stężenie bilirubiny: MD=-8,95 μ mol/l [95%CI: -14,93; -2,98], p=0,003; aktywność fosfatazy alkalicznej: MD=-342,00 IU/l [95%CI: -424,89; -259,10], p<0,00001; aktywność aminotransferazy alaninowej: MD=-28,59 IU/l [95%CI: -49,21; -7,97], p=0,007; aktywność aminotransferazy asparaginianowej: MD=-35,40 IU/l [95%CI: -44,42; -26,37], p<0,00001; aktywność γ -glutamylotransferazy: MD=-287,98 IU/l [95%CI: -349,44; -226,51], p<0,00001).

W badaniu Leuschner 1989 aktywność dehydrogenazy glutaminianowej była zbliżona na koniec badania w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (MD=-1,00 IU/l [95%CI:-7,68; 5,68], p=ns).

Metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie cholesterolu** (MD=-0,54 mmol/l [95%CI: -0,85; -0,23], p=0,0006).

Stężenia przeciwciał mitochondrialnych, immunoglobulin M i peptydu prokolagenu typu III na koniec badania były istotnie statystycznie mniejsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (stężenie przeciwciał mitochondrialnych: MD=-970,00 1:miano [95%CI: -1618,87; -321,13], p=0,003; stężenie immunoglobulin M: MD=-1,65 g/l [95%CI: -2,37; -0,93], p<0,00001; stężenie peptydu prokolagenu typu III: MD=-4,50 ng/ml [95%CI: -8,65; -0,35], p=0,03).

Złożony indeks biochemiczny (średnia ważona zmian w surowicy bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ -glutamylotransferazy i aminotransferazy asparaginianowej ocenianych jako stosunek do wartości wyjściowych) oceniany w badaniu Battezzati 1993 był istotnie statystycznie niższy w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,20 [95%CI: -0,31; -0,09], p=0,0002).

Pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów, albumin, prealbumin, immunoglobulin G i A, gamma globulin, hemoglobiny, płytek krwi, karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I, karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I i aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III, a także wartościami wskaźników protrombinowego i trombinowego na koniec badania (stężenie cholesterolu HDL: MD=-0,02 mmol/l [95%CI: -0,31; 0,28], p=ns; stężenie cholesterolu LDL: MD=-0,40 mmol/l [95%CI: -1,40; 0,60], p=ns; stężenie trójglicerydów: MD=0,00 mmol/l [95%CI: -0,35; 0,35], p=ns; stężenie albumin: MD=0,32 g/l [95%CI: -0,51; 1,15], p=ns; stężenie prealbumin: MD=0,00 g/l [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; stężenie immunoglobulin G: MD=-1,15 g/l [95%CI: -2,51; 0,20], p=ns; stężenie immunoglobulin A: MD=0,11 g/l [95%CI: -0,31; 0,52] p=ns; stężenie gamma globulin: MD=-11,32 g/l

[95%CI: -31,41; 8,77], p=ns; stężenie hemoglobiny: MD=0,20 g/dl [95%CI: -0,08; 0,48], p=ns; stężenie płytek krwi: MD=14,00 x10⁹/l [95%CI: -9,60; 37,60], p=ns; stężenie karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I: MD=-0,10 mmol/l [95%CI: -1,27; 1,07], p=ns; stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I: MD=-2,00 mmol/l [95%CI: -37,07; 33,07], p=ns; stężenie aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III: MD=-1,10 mmol/l [95%CI: -4,50; 2,30], p=ns; wartość wskaźnika protrombinowego: MD=1,17% [95%CI: -1,16; 3,51], p=ns; wartość wskaźnika trombinowego: MD=-10,00% [95%CI: -26,32; 6,32], p=ns).

W przypadku oceny aktywności aminotransferazy alaninowej na koniec badania oraz w przypadku oceny stężenia gamma globulin na koniec badania z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. W przypadku oceny stężenia gamma globulin na koniec badania wysoka heterogeniczność ($I^2 > 90\%$) może wynikać z włączenia do metaanalizy jedynie 2 badań, o różnym okresie obserwacji (2 lata i 6 miesięcy). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

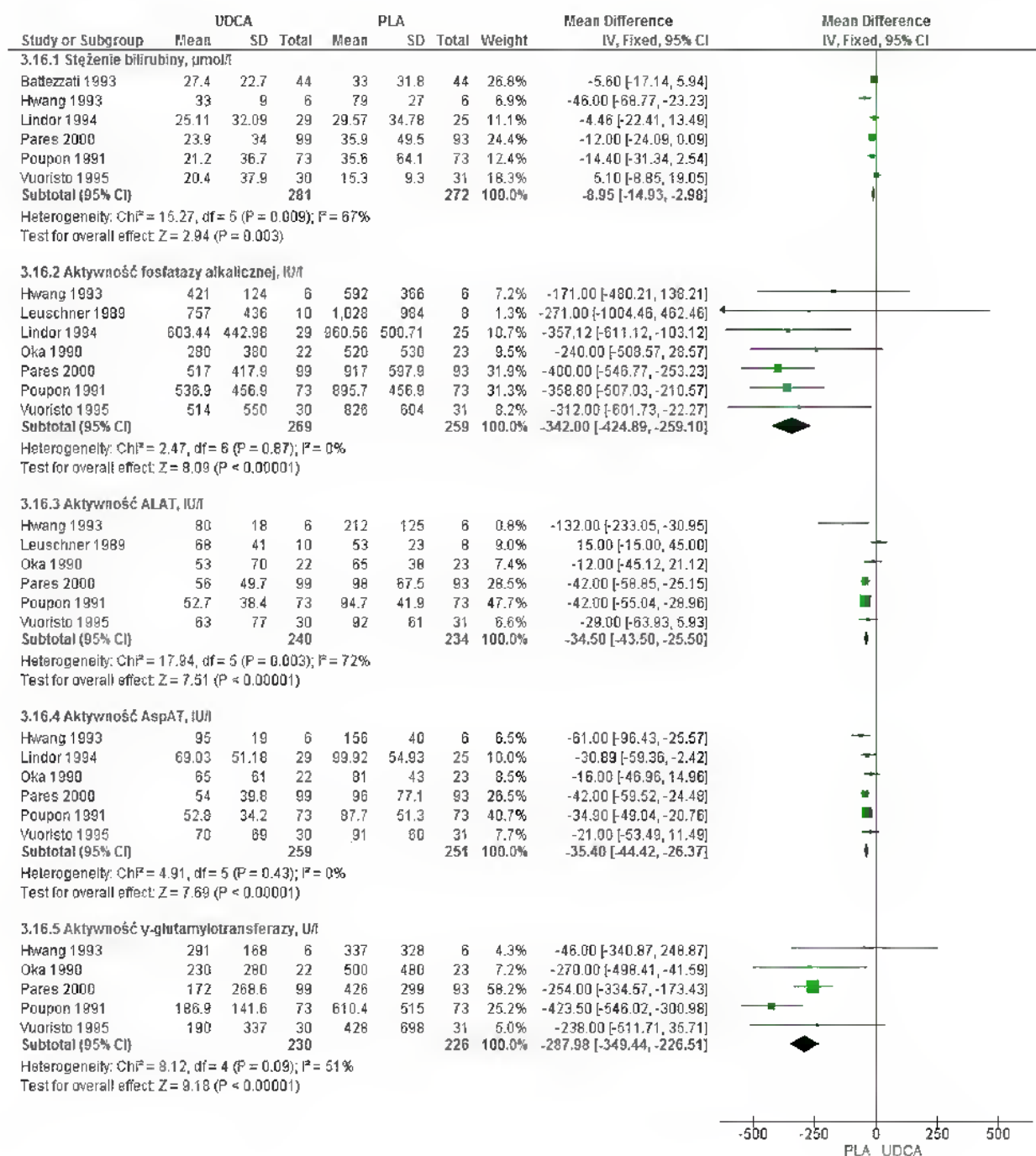
Tab. 41. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Stężenie bilirubiny, μmol/l	6	281/272	-8,95 [-14,93; -2,98]	0,003
Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l	7	269/259	-342,00 [-424,89; -259,10]	<0,00001
Aktywność ALT, IU/l	6	240/234	-28,59 [-49,21; -7,97]*	0,007
Aktywność AST, IU/l	6	259/251	-35,40 [-44,42; -26,37]	<0,00001
Aktywność γ-glutamylotransferazy, IU/l	5	230/226	-287,98 [-349,44; -226,51]	<0,00001
Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l	1	10/8	-1,00 [-7,68; 5,68]	ns
Stężenie cholesterolu, mmol/l	6	274/270	-0,54 [-0,85; -0,23]	0,0006
Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l	2	75/76	-0,02 [-0,31; 0,28]	ns
Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l	1	30/31	-0,40 [-1,40; 0,60]	ns
Stężenie trójglicerydów, mmol/l	1	30/31	0,00 [-0,35; 0,35]	ns
Stężenie albumin, g/l	4	246/241	0,32 [-0,51; 1,15]	ns
Stężenie prealbumin, g/l	1	24/27	0,00 [-0,05; 0,05]	ns

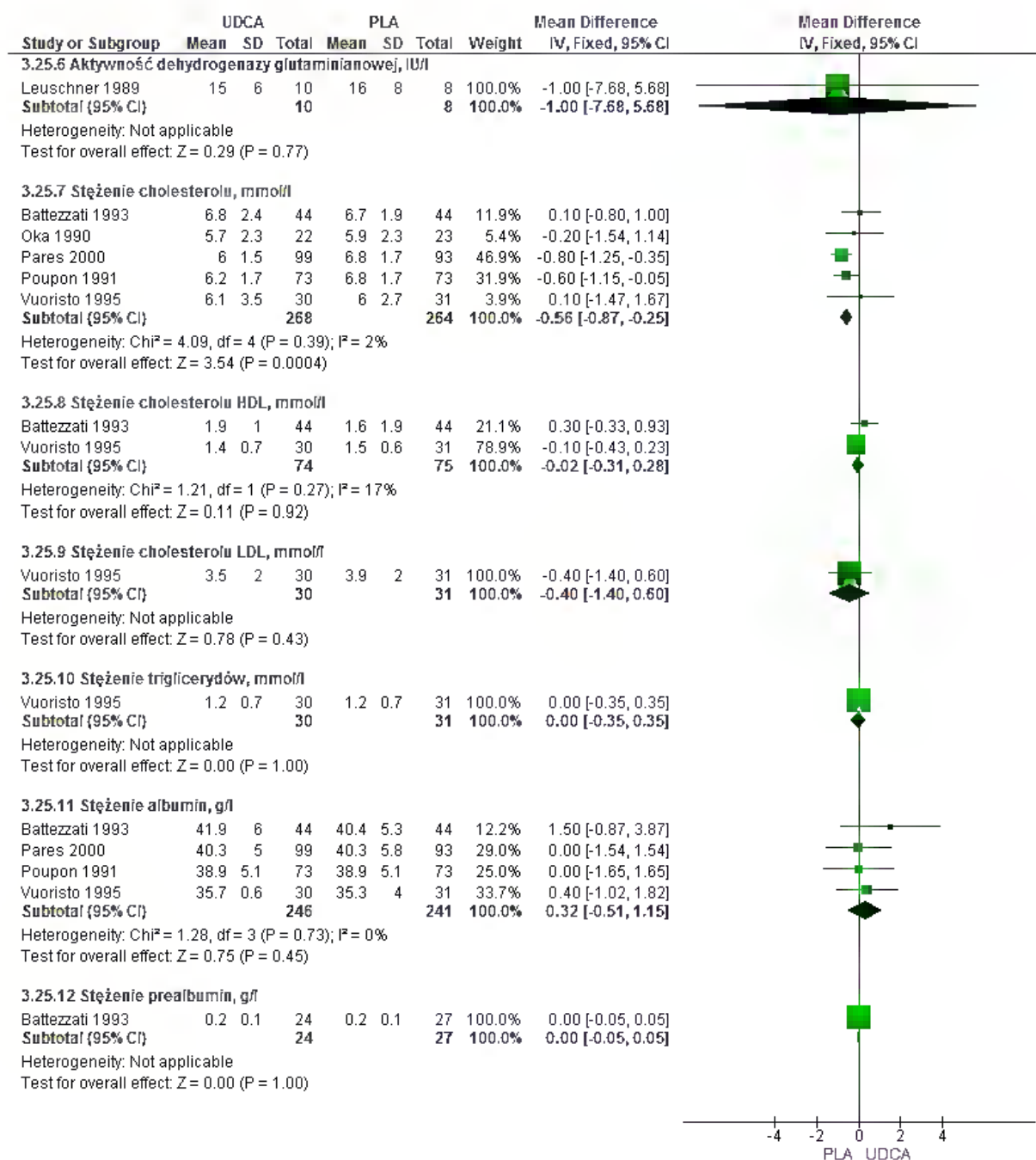
	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano	1	73/73	-970,00 [-1618,87; -321,13]	0,003
Wskaźnik protrombinowy, %	2	172/166	1,17 [-1,16; 3,51]	ns
Wskaźnik trombinowy, %	1	30/31	-10,00 [-26,32; 6,32]	ns
Stężenie IgG, g/l	4	246/241	-1,15 [-2,51; 0,20]	ns
Stężenie IgA, g/l	4	246/241	0,11 [-0,31; 0,52]	ns
Stężenie IgM, g/l	6	263/259	-1,65 [-2,37; -0,93]	<0,00001
Stężenie gamma globulin, g/l	2	117/117	-11,32 [-31 41; 8,77]*	ns
Stężenie hemoglobiny, g/dl	1	99/93	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
Płytki krwi, n x10 ⁹ /l	1	99/93	14,00 [-9,60; 37,60]	ns
Stężenie karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I (S-ICTP) w surowicy, mmol/l	1	23/22	-0,10 [-1,27; 1,07]	ns
Stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I (S-PICP) w surowicy, mmol/l	1	23/22	-2,00 [-37,07; 33,07]	ns
Stężenie aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III (S-PIIINP) w surowicy, mmol/l	1	23/22	-1,10 [-4,50; 2,30]	ns
Stężenie peptydu prokolagenu typu III, ng/ml	1	26/27	-4,50 [-8,65; -0,35]	0,03
Złożony indeks biochemiczny	1	44/44	-0,20 [-0,31; -0,09]	0,0002

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

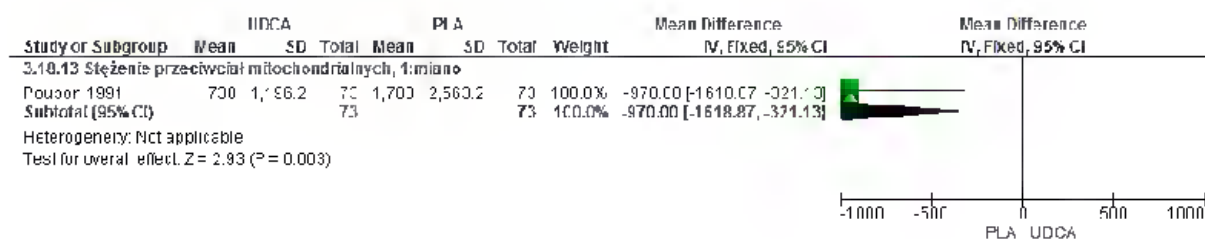
Ryc. 32. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 1 (MD).



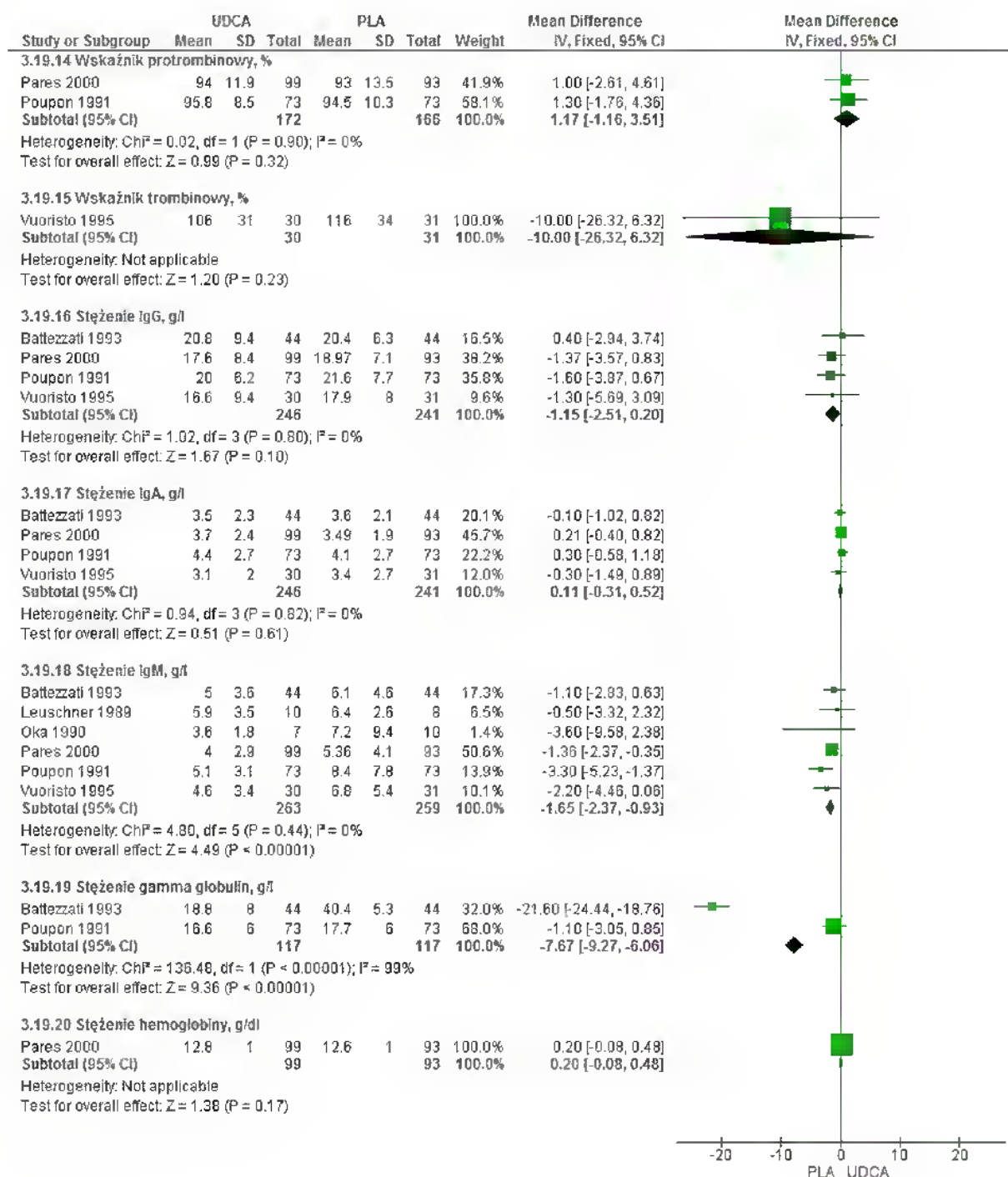
Ryc. 33. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 2 (MD).



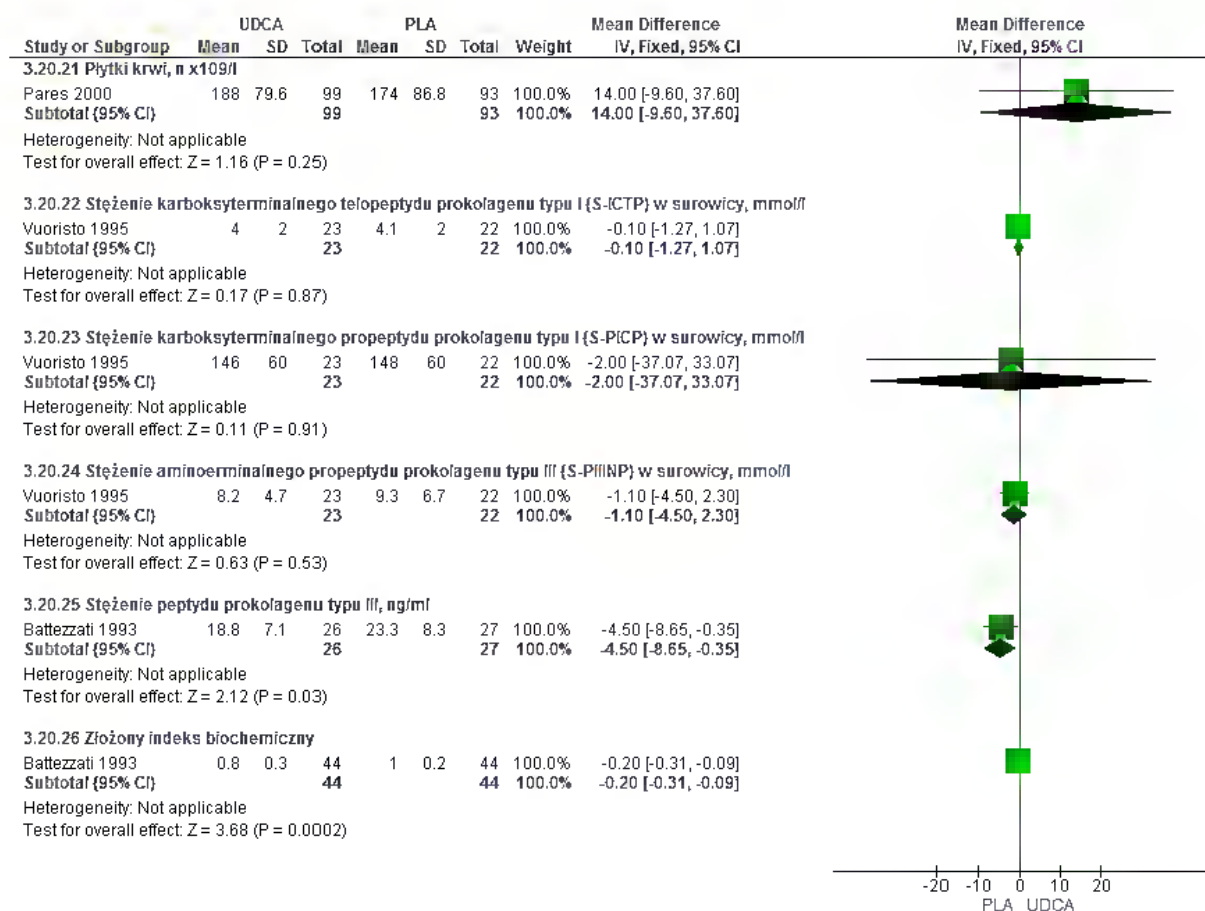
Ryc. 34. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 3 (MD).



Ryc. 35. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 4 (MD).



Ryc. 36. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 5 (MD).



5.1.7.2 Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej

Metaanaliza wyników badań wykazała, że w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej **zmniejszenie stężenia bilirubiny** od wartości początkowej oraz istotnie statystycznie większe **zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotransferazy** od wartości początkowych (zmiana stężenia bilirubiny: MD=-4,21 μ mol/l [95%CI: -5,82; -2,61], $p < 0,00001$; zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej: MD=-383,13 IU/l [95%CI: -515,26; -251,00], $p < 0,00001$; zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej: MD=-27,53 IU/l [95%CI: -49,10; -5,96], $p = 0,01$; zmiana aktywności aminotransferazy asparaginianowej: MD=-61,88 IU/l [95%CI: -121,69; -2,07], $p = 0,04$; zmiana aktywności γ -glutamylotransferazy: MD=-335,80 IU/l [95%CI: -439,72; -231,87], $p < 0,00001$).

Zmniejszenie stężenia cholesterolu od wartości początkowej było istotnie statystycznie większe w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-1,55 mmol/l [95%CI: -2,17; -0,93], $p < 0,00001$).

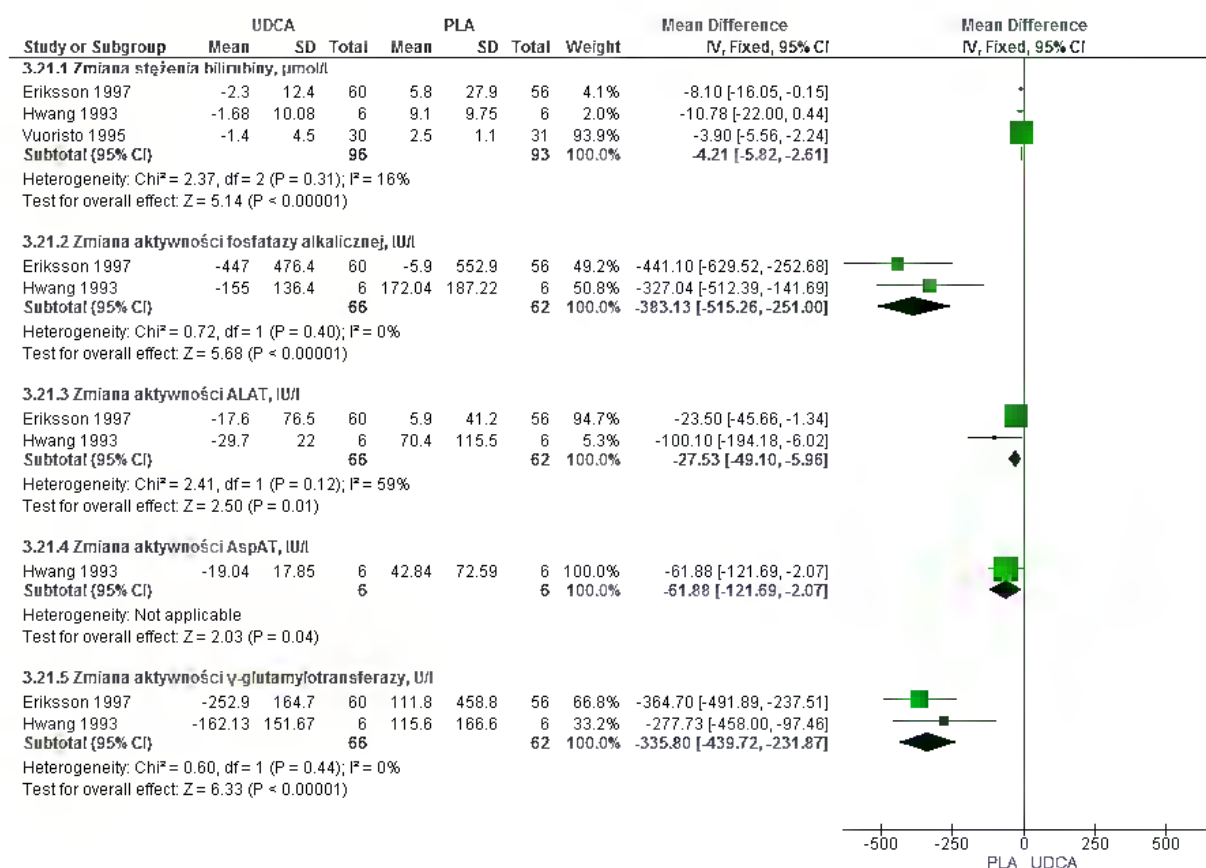
Pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach stężeń cholesterolu HDL, trójglicerydów, albumin oraz immunoglobulin G i M od wartości początkowych (zmiana stężenia cholesterolu HDL: MD=0,02 mmol/l [95%CI: -0,24; 0,28], p=ns; zmiana stężenia trójglicerydów: MD=12,41 mg/dl [95%CI: -12,88; 37,70], p=ns; zmiana stężenia albumin: MD=-1,52 g/l [95%CI: -6,33; 3,29], p=ns; zmiana stężenia immunoglobulin G: MD=-0,70 g/l [95%CI: -4,06; 2,66], p=ns; zmiana stężenia immunoglobulin M: MD=0,30 g/l [95%CI: -0,84; 1,44], p=ns). Zmiana wskaźnika protrombinowego była porównywalna w obu analizowanych grupach (MD=0,00% [95%CI: -6,94; 6,94], p=ns).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

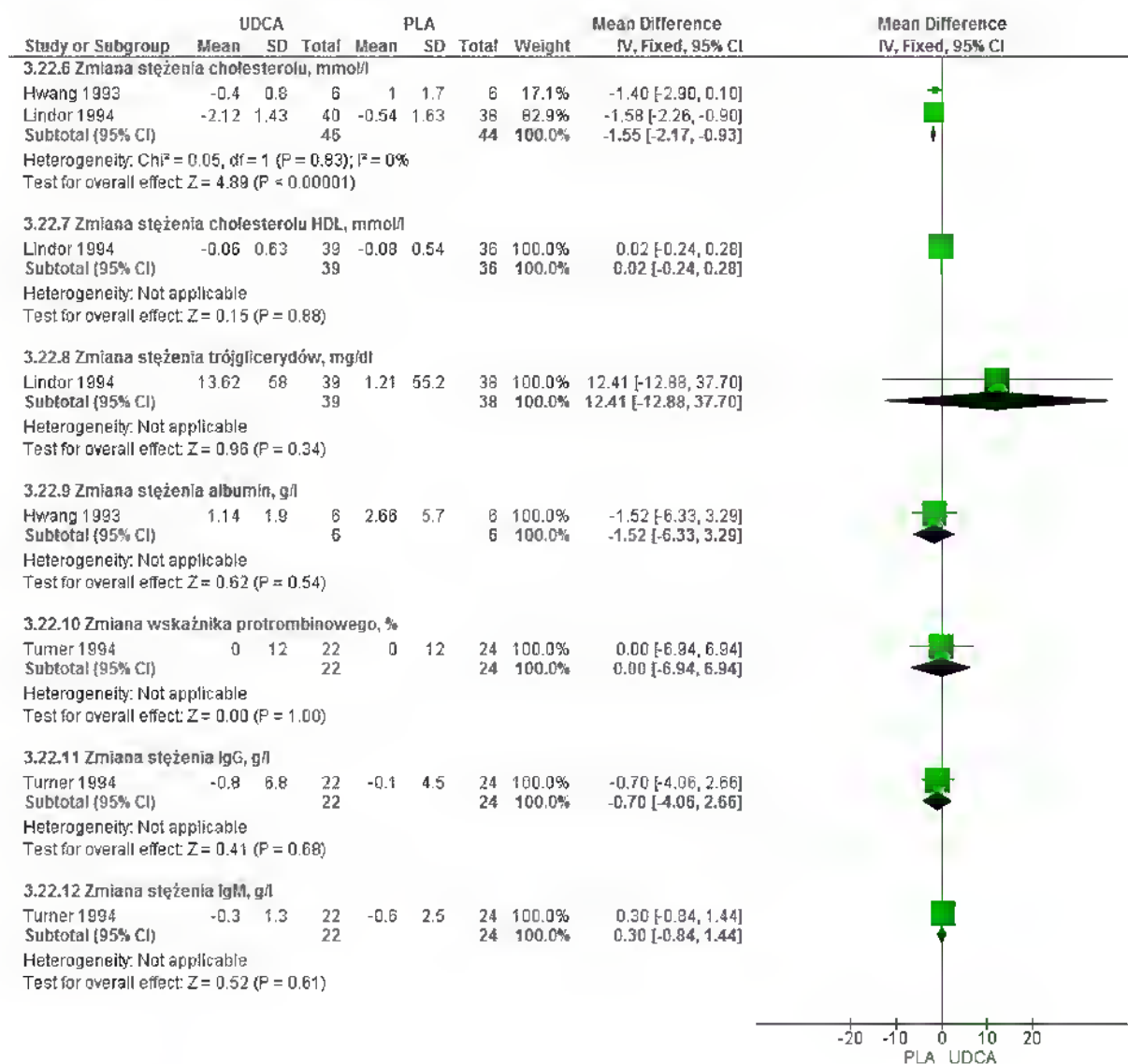
Tab. 42. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Zmiana stężenia bilirubiny, μmol/l	3	96/93	-4,21 [-5,82; -2,61]	<0,00001
Zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l	2	66/62	-383,13 [-515,26; -251,00]	<0,00001
Zmiana aktywności ALAT, IU/l	2	66/62	-27,53 [-49,10; -5,96]	0,01
Zmiana aktywności AspAT, IU/l	1	6/6	-61,88 [-121,69; -2,07]	0,04
Zmiana aktywności γ-glutamylotransferazy, IU/l	2	66/62	-335,80 [-439,72; -231,87]	<0,00001
Zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l	2	46/44	-1,55 [-2,17; -0,93]	<0,00001
Zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	1	39/36	0,02 [-0,24; 0,28]	ns
Zmiana stężenia trójglicerydów, mg/dl	1	39/36	12,41 [-12,88; 37,70]	ns
Zmiana stężenia albumin, g/l	1	6/6	-1,52 [-6,33; 3,29]	ns
Zmiana wskaźnika protrombinowego, %	1	22/24	0,00 [-6,94; 6,94]	ns
Zmiana stężenia IgG, g/l	1	22/24	-0,70 [-4,06; 2,66]	ns
Zmiana stężenia IgM, g/l	1	22/24	0,30 [-0,84; 1,44]	ns

Ryc. 37. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej cz. 1 (MD).



Ryc. 38. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej cz. 2 (MD).



5.1.8 Ocena ryzyka w skali Mayo

Metaanaliza wyników badań wykazała, że **ocena ryzyka w skali Mayo** na koniec badania była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,48; -0,02], p=0,03).

Zmniejszenie oceny ryzyka w skali Mayo od wartości początkowych raportowane w badaniu Lindor 1994 było istotnie statystycznie większe w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,63 pkt [95%CI: -0,87; -0,39], p<0,00001).

Opis modelu Mayo przedstawiono w aneksie 11.5.

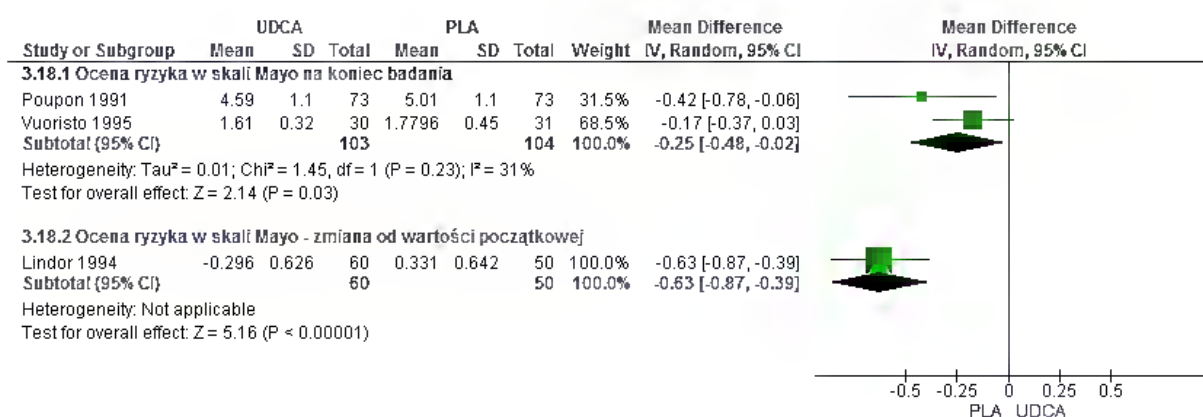
Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wynik metaanalizy jest spójny z wynikami badań.

Tab. 43. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena ryzyka w skali Mayo.

	Liczba badań	Ni/Nk	MD* [95%CI]	p
Ocena ryzyka w skali Mayo na koniec badania	2	103/104	-0,25 [-0,48; -0,02]	0,03
Ocena ryzyka w skali Mayo – zmiana od wartości początkowych	1	60/50	-0,63 [-0,87; -0,39]	<0,00001

* wartości w pkt.

Ryc. 39. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena ryzyka w skali Mayo (MD).



5.1.9 Analiza histologiczna

W badaniu Heathcote 1994 wyniki biopsji oceniano pod względem etapu zwłóknienia: I (brak zwłóknienia), II (zwłóknienie okołowrotne), III (zwłóknienie z przegrodami), IV (marskość). Zapalenie żyły wrotnej, zapalenie zrazików, zwyrodnienie balonowate, proliferacja przewodników i deficyt dróg żółciowych zostały ocenione w skali: 0 (brak), 1 (łagodny), 2 (średniozaawansowany), 3 (ciężki). Deficyt dróg żółciowych był oceniany jako: 0 (obecność wszystkich dróg żółciowych), 2 (obecność niektórych dróg żółciowych); 3 (brak ponad połowy dróg żółciowych). Dla każdego parametru różnica między wartością początkową i końcową była oceniana jako poprawa (spadek o 1 lub więcej), brak zmian lub pogorszenie (wzrost o 1 lub więcej).

W badaniu Heathcote 1994 **pogorszenie zwyrodnienia balonowatego i pogorszenie deficytu dróg żółciowych** obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (odpowiednio: RR=0,50 [95%CI: 0,31; 0,81], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,28; -0,06], p=0,03; NNT_{2 lata}=6 [95%CI: 6; 18] oraz RR=0,65 [95%CI: 0,46; 0,92], p=0,01; RD=-0,16 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,01; NNT_{2 lata}=7 [95%CI: 4; 28]). **Brak zmian zwyrodnienia balonowatego** występował

istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=1,25 [95%CI: 1,03; 1,52], p=0,03; RD=0,14 [95%CI: 0,02; 0,27], p=0,02; NNT_{2 lata}=7 [95%CI: 4; 51]).

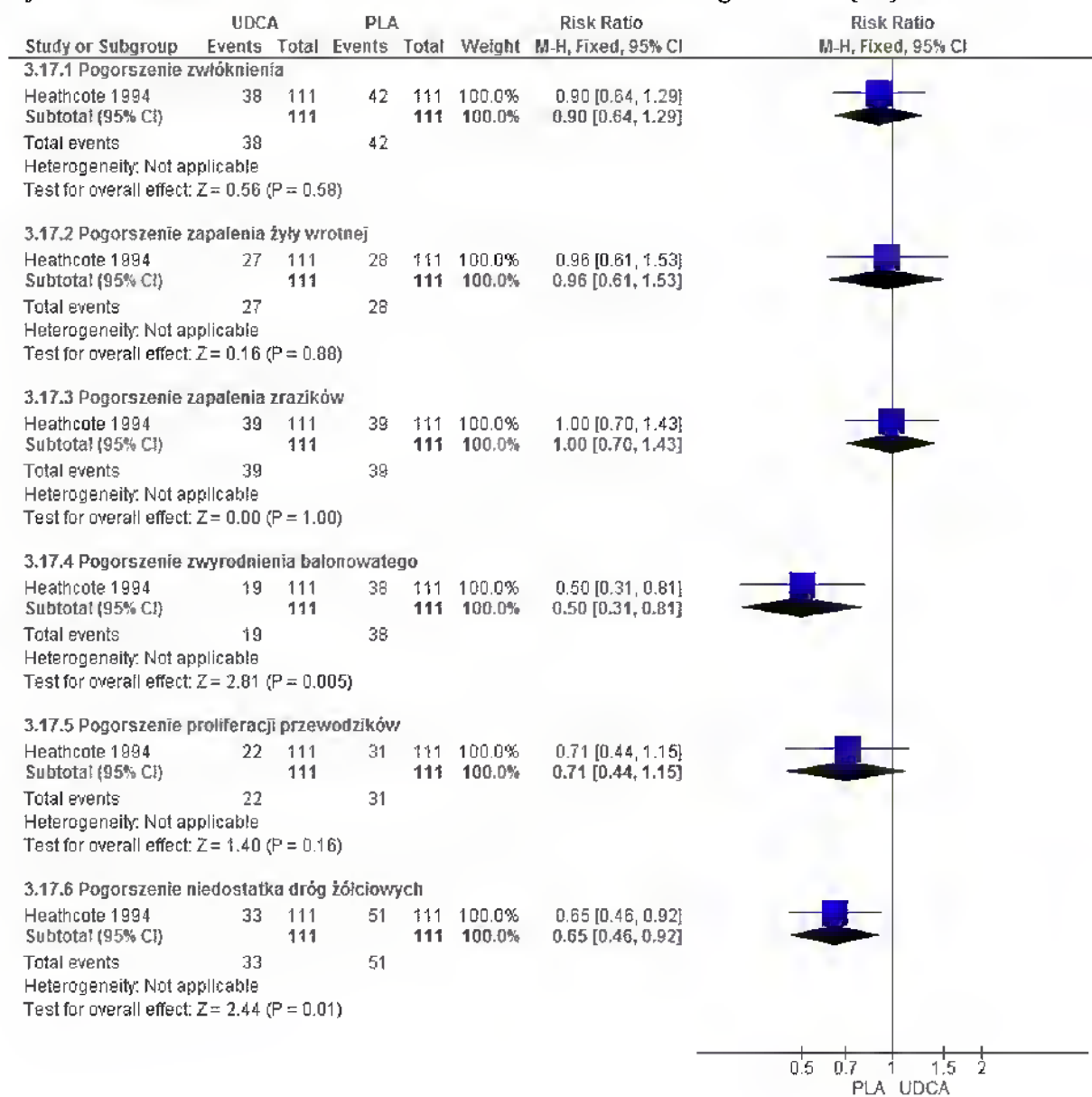
Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy histologicznej w badaniu Heathcote 1994 (ocena zwłóknienia, zapalenia żyły wrotnej, zapalenia zrazików, zwyrodnienia balonowatego, proliferacji przewodników i deficytu dróg żółciowych) nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną.

Tab. 44. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna.

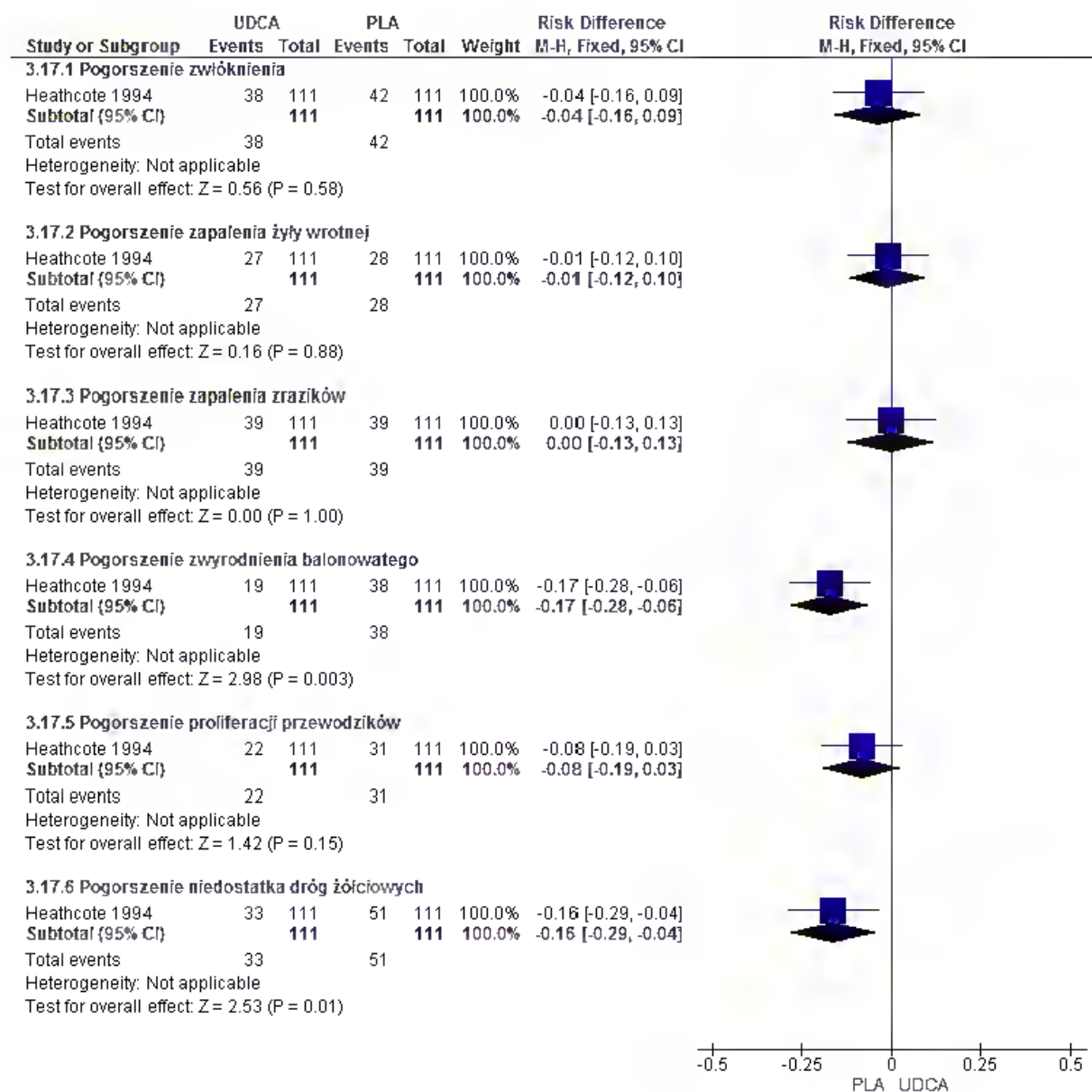
	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Pogorszenie zwłóknienia	1	111/111	0,90 [0,64; 1,29]	ns	-0,04 [-0,16; 0,09]	ns	na
Pogorszenie zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	0,96 [0,61; 1,53]	ns	-0,01 [-0,12; 0,10]	ns	na
Pogorszenie zapalenia zrazików	1	111/111	1,00 [0,70; 1,43]	ns	0,00 [-0,13; 0,13]	ns	na
Pogorszenie zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	0,50 [0,31; 0,81]	0,005	-0,17 [-0,28; -0,06]	0,03	6 [6; 18]
Pogorszenie proliferacji przewodników	1	111/111	0,71 [0,44; 1,15]	ns	-0,08 [-0,19; 0,03]	ns	na
Pogorszenie deficytu dróg żółciowych	1	111/111	0,65 [0,46; 0,92]	0,01	-0,16 [-0,29; -0,04]	0,01	7 [4; 28]
Brak zmian zwłóknienia	1	111/111	1,06 [0,87; 1,29]	ns	0,04 [-0,09; 0,16]	ns	na
Brak zmian zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	0,98 [0,74; 1,31]	ns	-0,01 [-0,14; 0,12]	ns	na
Brak zmian zapalenia zrazików	1	111/111	0,93 [0,70; 1,23]	ns	-0,04 [-0,17; 0,10]	ns	na
Brak zmian zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	1,25 [1,03; 1,52]	0,03	0,14 [0,02; 0,27]	0,02	7 [4; 51]
Brak zmian proliferacji przewodników	1	111/111	1,20 [0,92; 1,58]	ns	0,09 [-0,04; 0,22]	ns	na

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Brak zmian deficytu dróg żółciowych	1	111/111	1,25 [0,88; 1,77]	ns	0,08 [-0,05; 0,21]	ns	na
Poprawa zwłóknienia	1	111/111	na	na	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Poprawa zapalenia żyły wrotnej	1	111/111	1,03 [0,69; 1,54]	ns	0,01 [-0,11; 0,13]	ns	na
Poprawa zapalenia zrazików	1	111/111	1,22 [0,69; 2,15]	ns	0,04 [-0,06; 0,14]	ns	na
Poprawa zwyrodnienia balonowatego	1	111/111	1,30 [0,60; 2,84]	ns	0,03 [-0,05; 0,11]	ns	na
Poprawa proliferacji przewodzików	1	111/111	0,97 [0,63; 1,48]	ns	-0,01 [-0,13; 0,11]	ns	na
Poprawa deficytu dróg żółciowych	1	111/111	1,32 [0,84; 2,07]	ns	0,07 [-0,04; 0,19]	ns	na

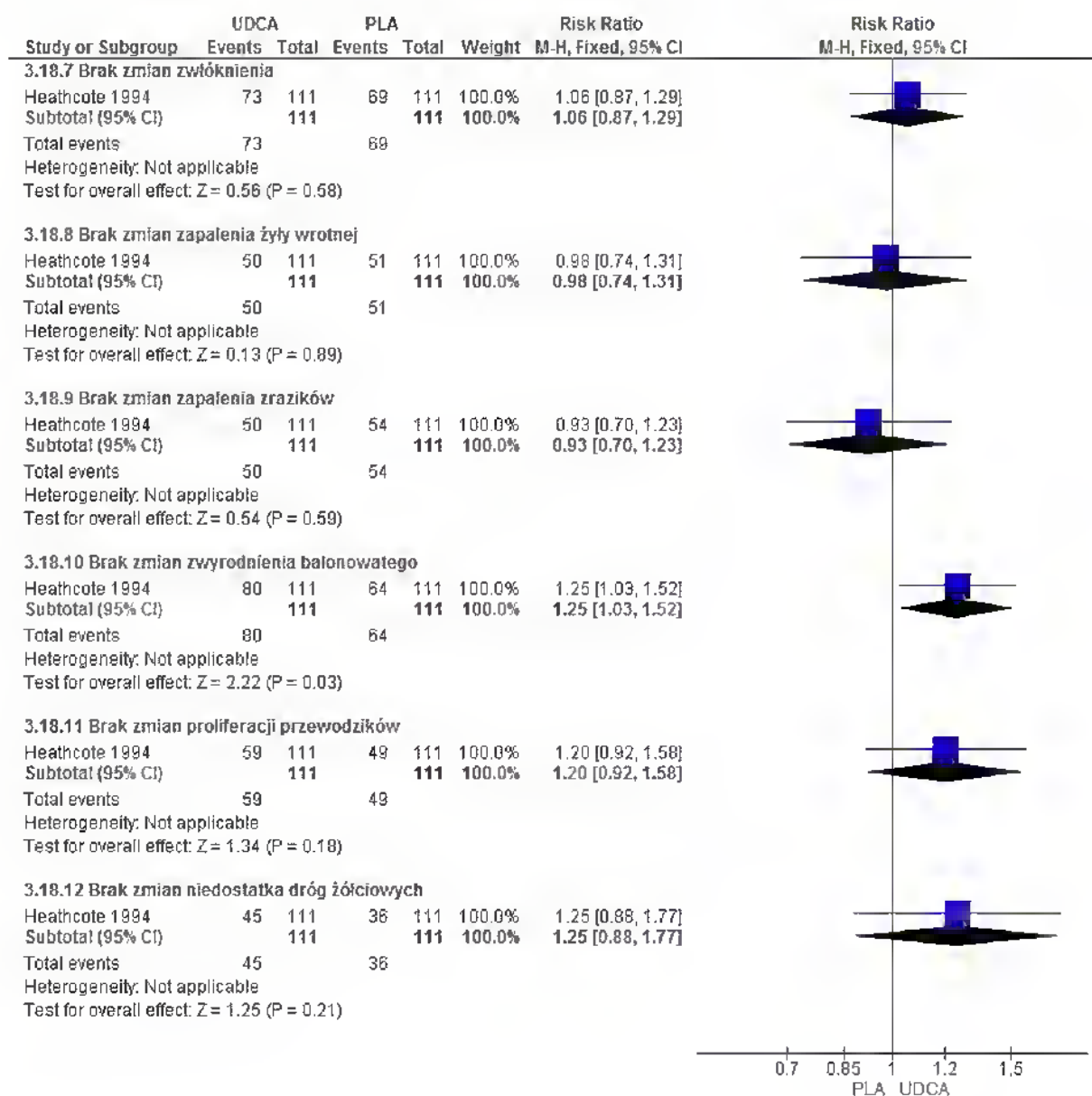
Ryc. 40. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 1 (RR).



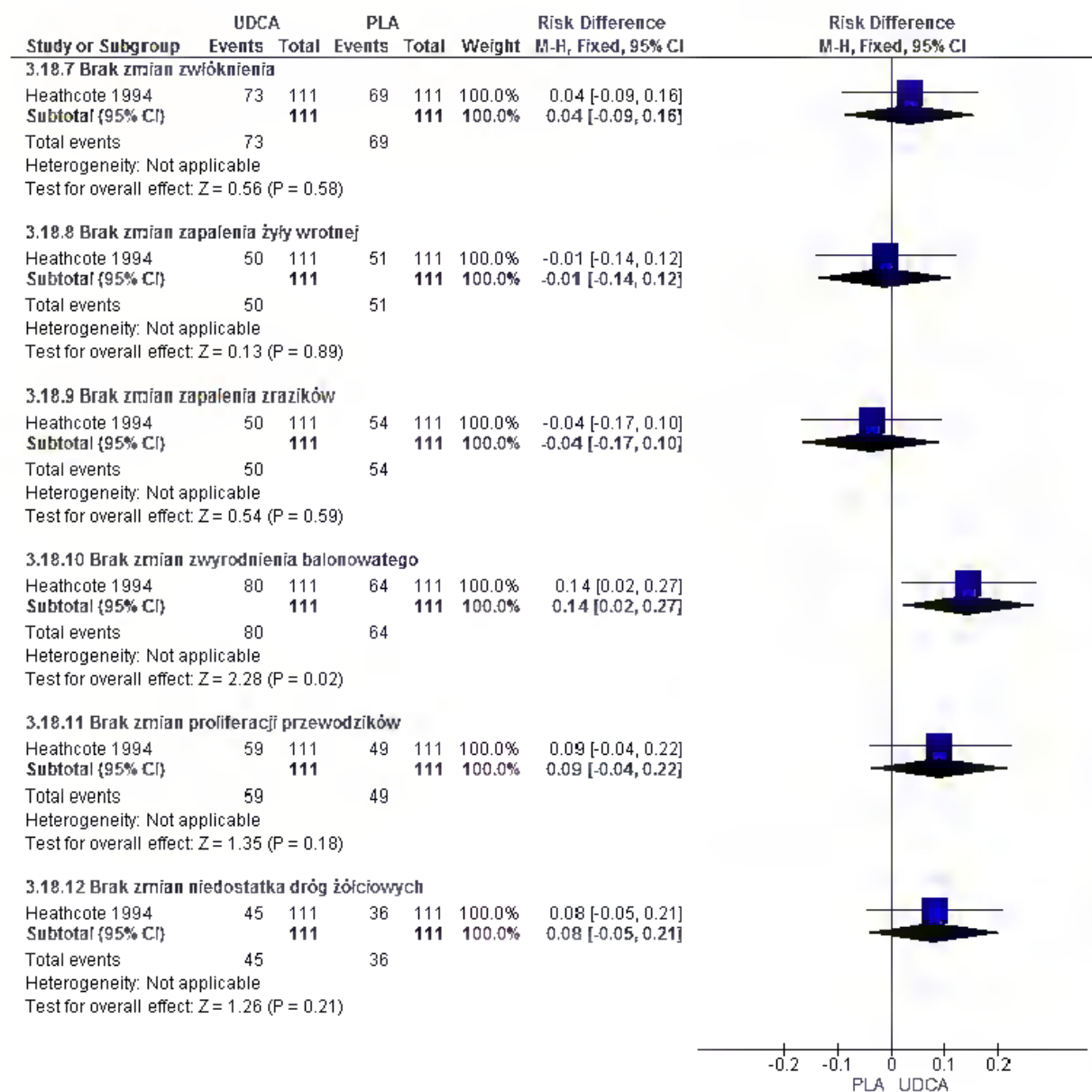
Ryc. 41. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 1 (RD).



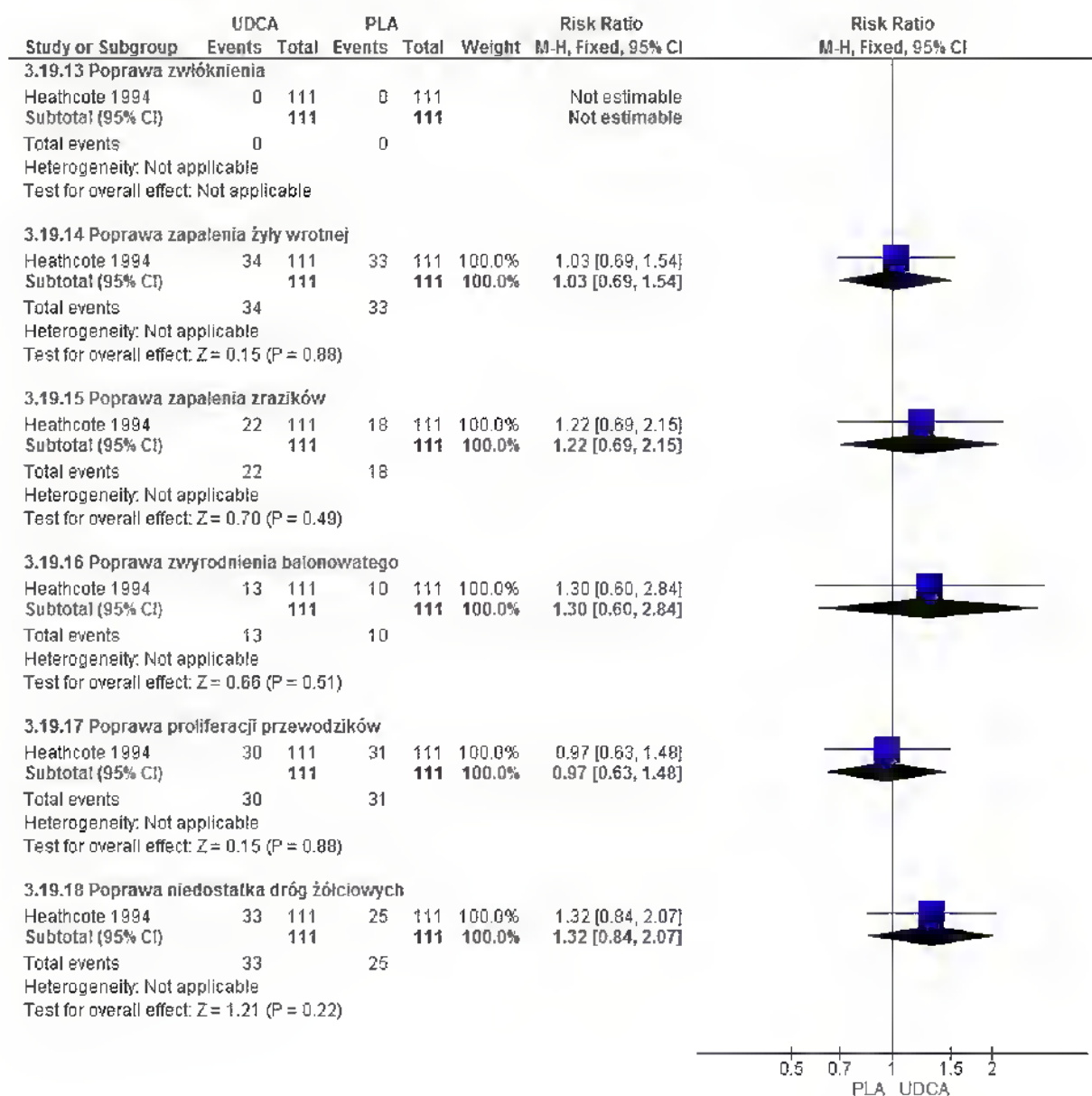
Ryc. 42. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 2 (RR).



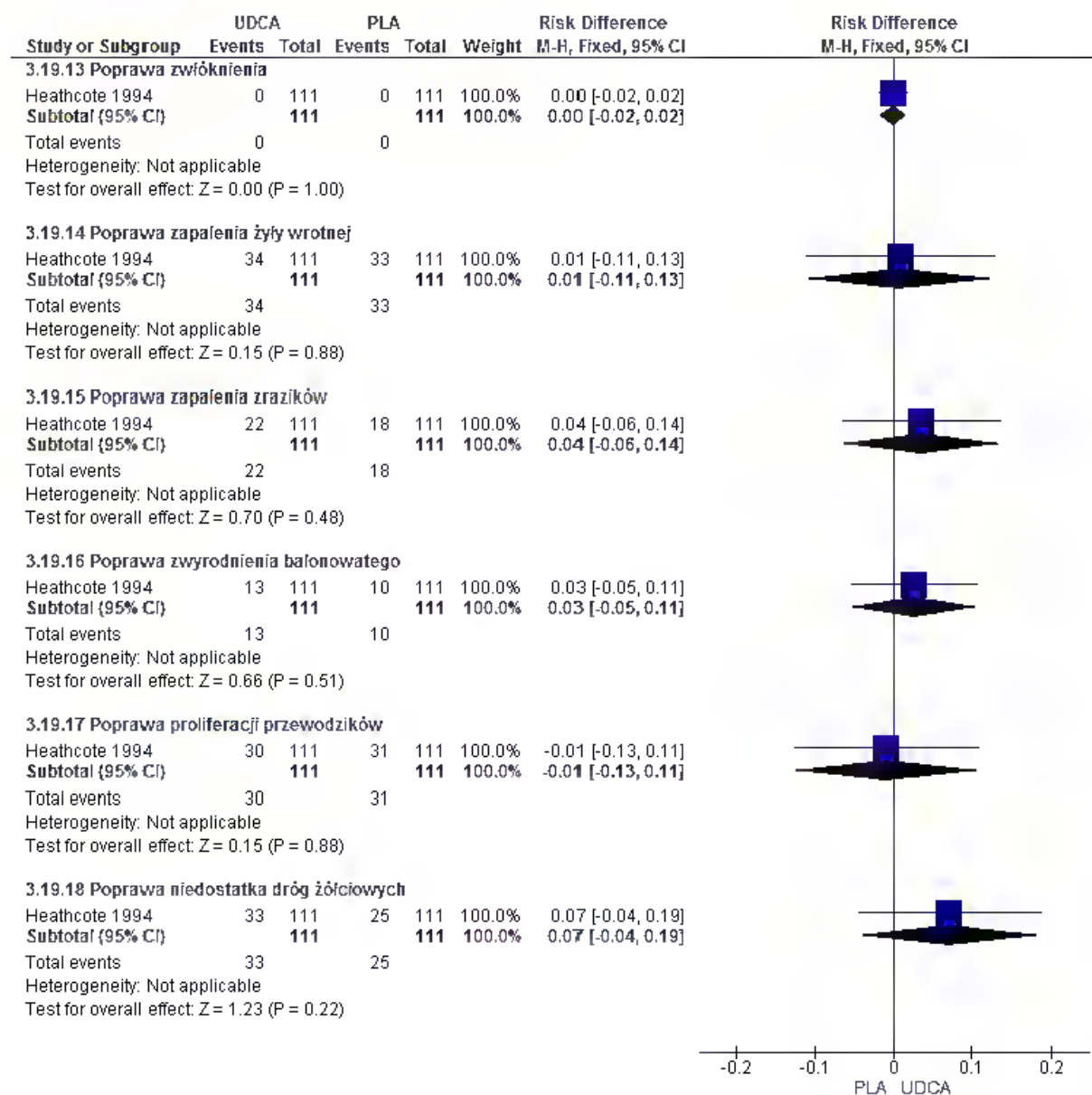
Ryc. 43. Analiza skuteczności UDC A vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 2 (RD).



Ryc. 44. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 3 (RR).



Ryc. 45. Analiza skuteczności UDC A vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 3 (RD).



5.1.9.1 Ocena histologiczna na koniec badania

W badaniu Pares 2000 ocenę histologiczną prowadzono na podstawie oceny zapalenia żyły wrotnej, oceny martwicy kęsowej, oceny martwicy płacikowej, oceny proliferacji przewodników i oceny cholestazy w skali (wszystkie oceniane były w skali od 0 – brak do 3 – stan ciężki) oraz oceny deficytu dróg żółciowych (obliczanej jako iloraz liczby dróg żółciowych i żył wrotnych).

W badaniu Pares 2000 **ocena martwicy kęsowej** na koniec badania była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,56 pkt [95%CI: -0,98; -0,14], p=0,009). **Ocena deficytu dróg żółciowych** (iloraz liczby dróg żółciowych i żył wrotnych) na koniec badania była istotnie statystycznie

większa w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=0,23 pkt [95%CI: 0,10; 0,36], p=0,0003).

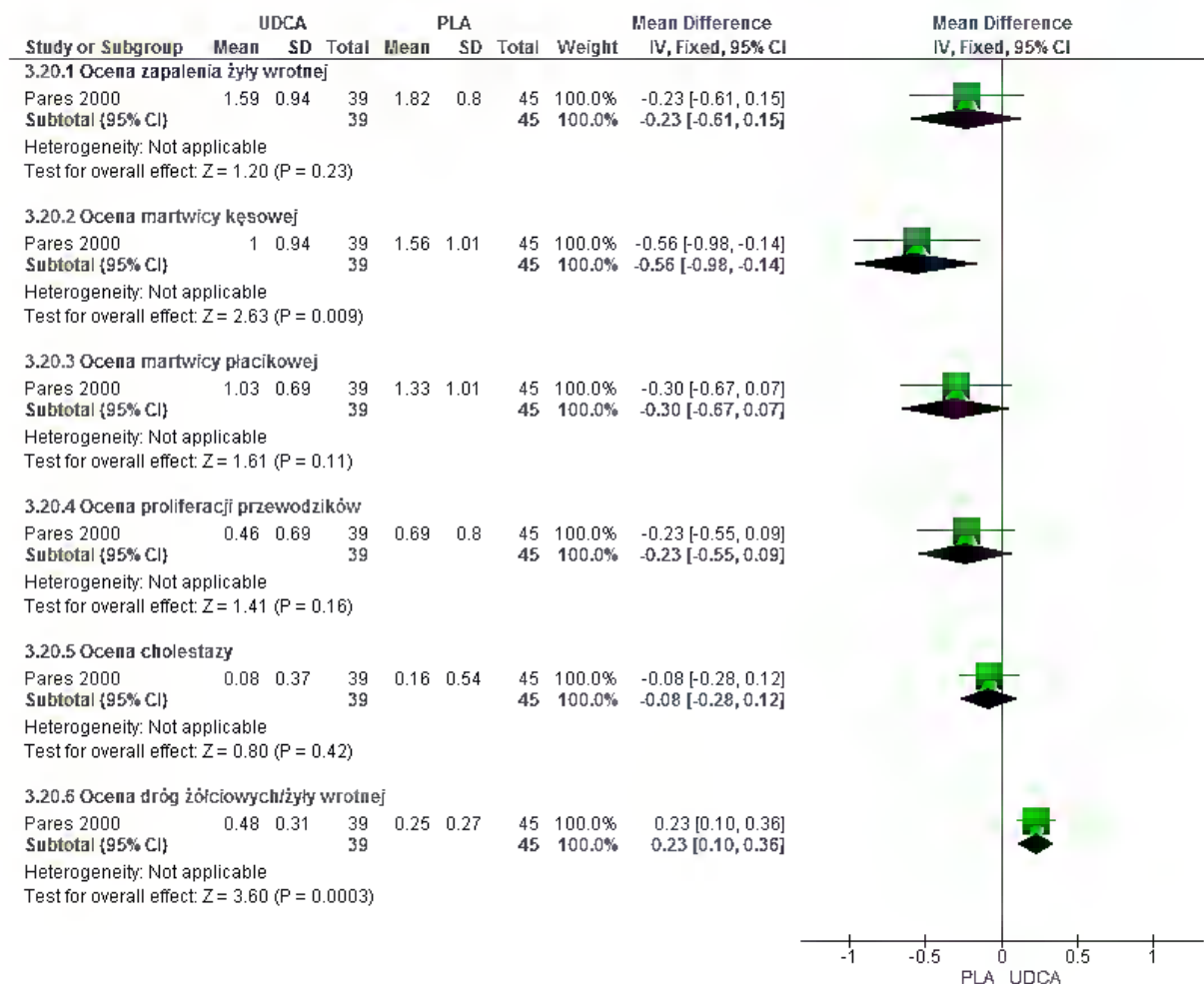
Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy histologicznej w badaniu Pares 2000 (ocena zapalenia żyły wrotnej, martwicy płacikowej, proliferacji przewodników i cholestazy na koniec badania) nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną.

Tab. 45. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna na koniec badania.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Ocena zapalenia żyły wrotnej	1	39/45	-0,23 [-0,61; 0,15]	ns
Ocena martwicy kęsowej	1	39/45	-0,56 [-0,98; -0,14]	0,009
Ocena martwicy płacikowej	1	39/45	-0,30 [-0,67; 0,07]	ns
Ocena proliferacji przewodników	1	39/45	-0,23 [-0,55; 0,09]	ns
Ocena cholestazy	1	39/45	-0,08 [-0,28; 0,12]	ns
Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej	1	39/45	0,23 [0,10; 0,36]	0,0003

*wartości w pkt.

Ryc. 46. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna na koniec badania (MD).



5.1.9.2 Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej

W badaniu Eriksson 1997 oceniano zapalenie żyły wrotnej, rozlanie (ang. *spillover*; liczba komórek zapalnych na granicy żyły wrotnej), martwicę kęsową, proliferację dróg żółciowych i zwłóknienie żyły wrotnej (wszystkie oceniane w skali od 0 – brak do 3 – stan ciężki).

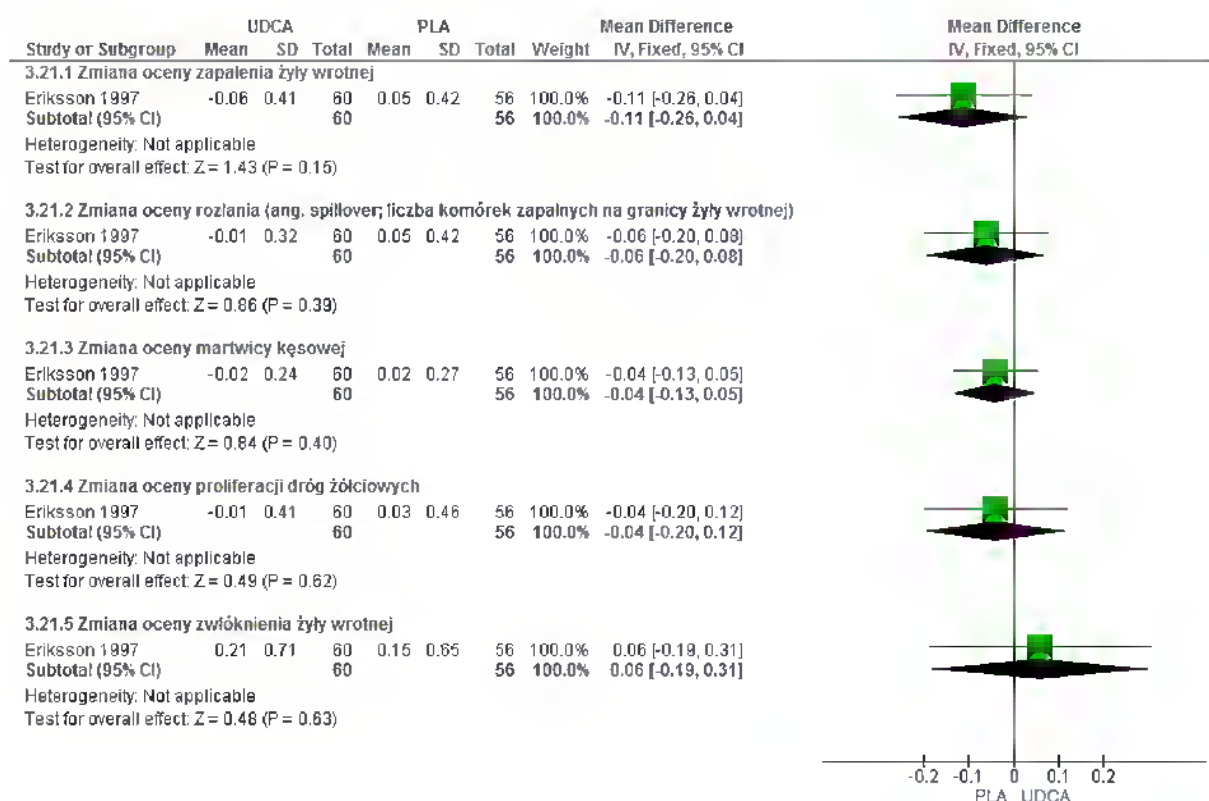
W badaniu Eriksson 1997 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną w zmianach od wartości początkowych oceny zapalenia żyły wrotnej, rozlania, martwicy kęsowej, proliferacji dróg żółciowych oraz zwłóknienia żyły wrotnej (zmiana oceny zapalenia żyły wrotnej: RR=-0,11 pkt [95%CI: -0,26; 0,04], p=ns; zmiana oceny rozlania: RR=-0,06 pkt [95%CI: -0,20; 0,08], p=ns; zmiana oceny martwicy kęsowej: RR=-0,04 pkt [95%CI: -0,13; 0,05], p=ns; zmiana oceny proliferacji dróg żółciowych: RR=-0,04 pkt [95%CI: -0,20; 0,12], p=ns; zmiana oceny zwłóknienia żyły wrotnej: RR=0,06 pkt [95%CI: -0,19; 0,31], p=ns).

Tab. 46. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.

	Liczba badań	N _i /N _k	MD* [95%CI]	p
Zmiana oceny zapalenia żyły wrotnej	1	60/56	-0,11 [-0,26; 0,04]	ns
Zmiana oceny rozlania (ang. <i>spillover</i> ; liczba komórek zapalnych na granicy żyły wrotnej)	1	60/56	-0,06 [-0,20; 0,08]	ns
Zmiana oceny martwicy kęsowej	1	60/56	-0,04 [-0,13; 0,05]	ns
Zmiana oceny proliferacji dróg żółciowych	1	60/56	-0,04 [-0,20; 0,12]	ns
Zmiana oceny zwłóknienia żyły wrotnej	1	60/56	0,06 [-0,19; 0,31]	ns

*wartości w pkt.

Ryc. 47. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.



5.1.10 Analiza kwasów żółciowych

Metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie większe **stężenie UDCA w surowicy** i większy **udział UDCA w kwasach żółciowych** niż w grupie kontrolnej (stężenie UDCA w surowicy: MD=15,10 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: 10,48; 19,72], $p<0,00001$; udział UDCA w kwasach żółciowych: MD=40,61% [95%CI: 32,24; 48,97], $p<0,00001$). **Stężenie kwasu cholowego** i **stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy**

(endogennych kwasów żółciowych) oraz **udział kwasu cholowego i udział kwasu chenodeoksycholowego w kwasach żółciowych** na koniec badania były istotnie statystycznie mniejsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (stężenie kwasu cholowego w surowicy: MD=-4,02 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -7,00; -1,04], p=0,008; stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy: MD=-2,95 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -5,74; -0,15], p=0,04; udział kwasu cholowego w kwasach żółciowych: MD=-25,70% [95%CI: -30,15; -21,26], p<0,00001; udział kwasu chenodeoksycholowego w kwasach żółciowych: MD=-10,16% [95%CI: -13,10; -7,23], p<0,00001).

W badaniu Combes 1995 **udział niezidentyfikowanych substancji w kwasach żółciowych** na koniec badania był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym niż w grupie kontrolnej (MD=-1,80% [95%CI: -2,92; -0,68], p=0,02). Ponadto w grupie kwasu ursodeoksycholowego większa **część kwasu cholowego, kwasu chenodeoksycholowego oraz kwasu lithocholowego** była **sprzężona z glicyną** niż w grupie kontrolnej (% sprzężenia kwasu cholowego z glicyną: 17,00 [95%CI: 12,99; 21,01], p<0,00001; % sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną: 17,00 [95%CI: 12,40; 21,60], p<0,00001; % sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną: 15,00 [95%CI: 8,84; 21,16] p<0,00001).

Pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu kwasów deoksycholowego i lithocholowego w surowicy, stężeniu kwasów żółciowych w surowicy, stężeniu kwasów żółciowych w surowicy z pominięciem kwasu ursodeoksycholowego, a także w udziale kwasów deoksycholowego, lithocholowego i sulfolithocholowego w kwasach żółciowych na koniec badania (stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy: MD=0,06 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -0,46; 0,57], p=ns; stężenie kwasu lithocholowego w surowicy: MD=0,16 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -0,20; 0,52], p=ns; stężenie kwasów żółciowych w surowicy: MD=4,71 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -4,97; 14,40], p=ns; stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA: MD=-10,24 [95%CI: -24,05; 3,57], p= ns; udział kwasu deoksycholowego w kwasach żółciowych: -0,49 [95%CI: -2,61; 1,63], p=ns; udział kwasu lithocholowego w kwasach żółciowych: MD=0,22 [95%CI: -0,02; 0,46], p=ns, udział kwasu sulfolithocholowego w kwasach żółciowych: MD=0,30 [95%CI: -0,08; 0,68], p=ns).

W przypadku oceny stężenia kwasu lithocholowego w surowicy i oceny udziału UDCA w kwasach żółciowych na koniec badania z powodu dużej heterogeniczności ($I^2>70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań.

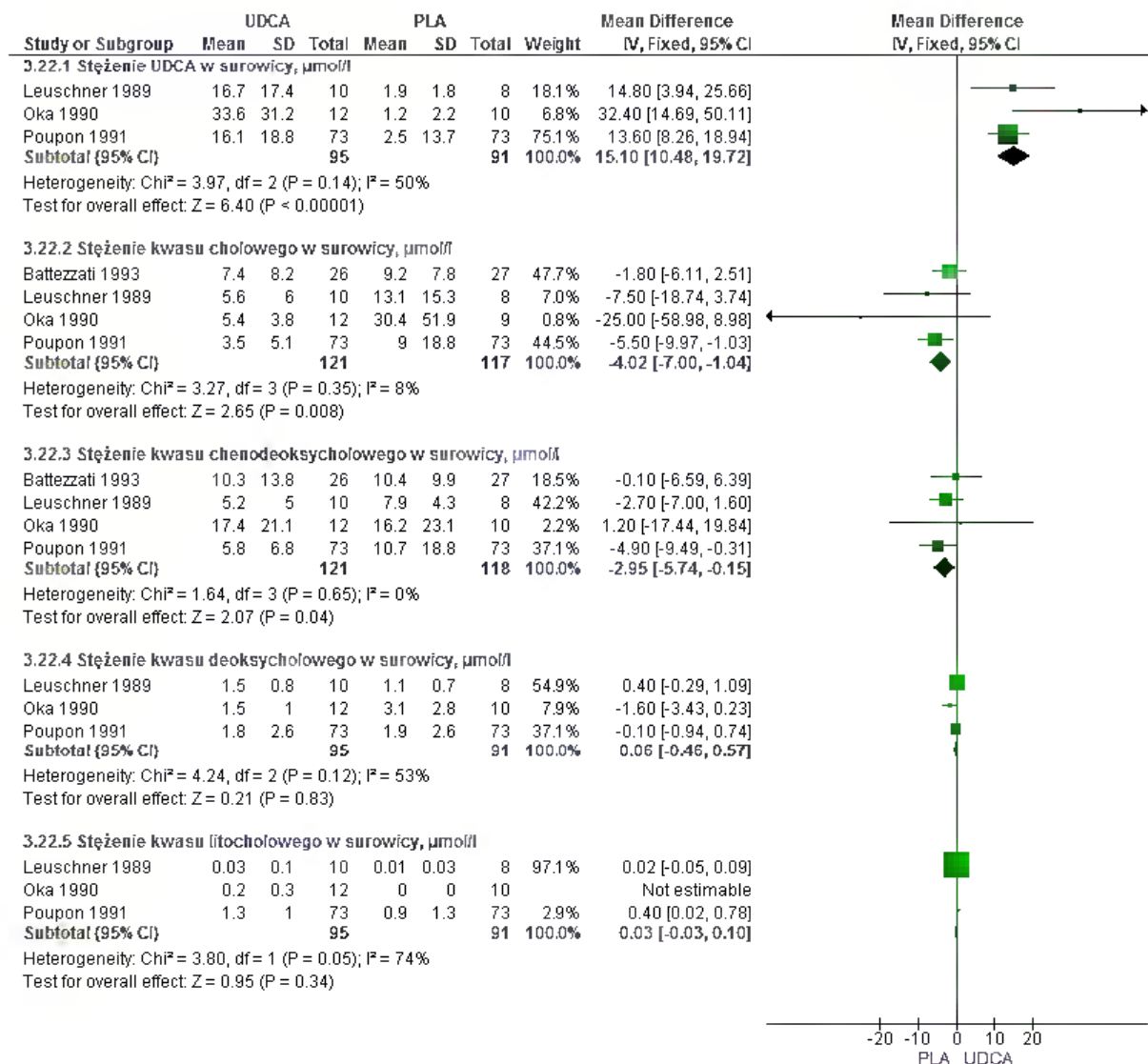
Tab. 47. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych.

	Liczba badań	N_i/N_k	MD [95%CI]	p
Stężenie UDCA w surowicy, $\mu\text{mol/l}$	3	95/91	15,10 [10,48; 19,72]	<0,00001

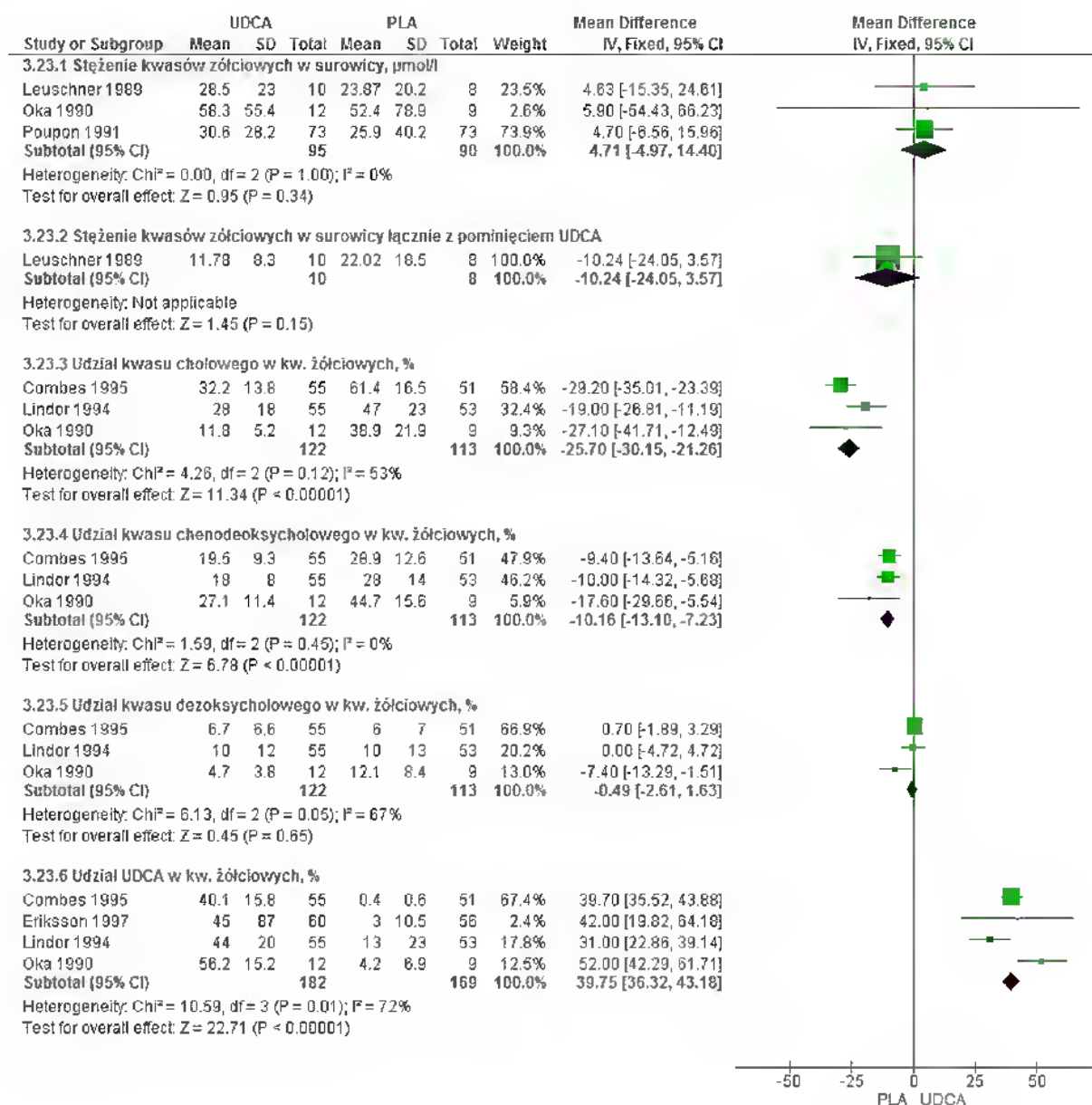
	Liczba badań	N _i /N _k	MD [95%CI]	p
Stężenie kwasu cholowego w surowicy, μmol/l	4	121/117	-4,02 [-7,00; -1,04]	0,008
Stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, μmol/l	4	121/118	-2,95 [-5,74; -0,15]	0,04
Stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy, μmol/l	3	95/91	0,06 [-0,46; 0,57]	ns
Stężenie kwasu lithocholowego w surowicy, μmol/l	3	95/91	0,16 [-0,20; 0,52]*	ns
Stężenie kwasów żółciowych w surowicy, μmol/l	3	95/90	4,71 [-4,97; 14,40]	ns
Stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA, μmol/l	1	10/8	-10,24 [-24,05; 3,57]	ns
Udział kwasu cholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-25,70 [-30,15; -21,26]	<0,00001
Udział kwasu chenodeoksycholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-10,16 [-13,10; -7,23]	<0,00001
Udział kwasu dezoksycholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	-0,49 [-2,61; 1,63]	ns
Udział UDCA w kw. żółciowych, %	4	182/169	40,61 [32,24; 48,97]*	<0,00001
Udział kwasu lithocholowego w kw. żółciowych, %	3	122/113	0,22 [-0,02; 0,46]	ns
Udział kwasu sulfolithocholowego w kw. żółciowych, %	1	55/51	0,30 [-0,08; 0,68]	ns
Udział niezidentyfikowanych substancji w kw. żółciowych, %	1	55/51	-1,80 [-2,92; -0,68]	0,02
% sprzężenia kwasu cholowego z glicyną	1	55/51	17,00 [12,99; 21,01]	<0,00001
% sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną	1	55/51	17,00 [12,40; 21,60]	<0,00001
% sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną	1	55/51	15,00 [8,84; 21,16]	<0,00001

* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effects model*).

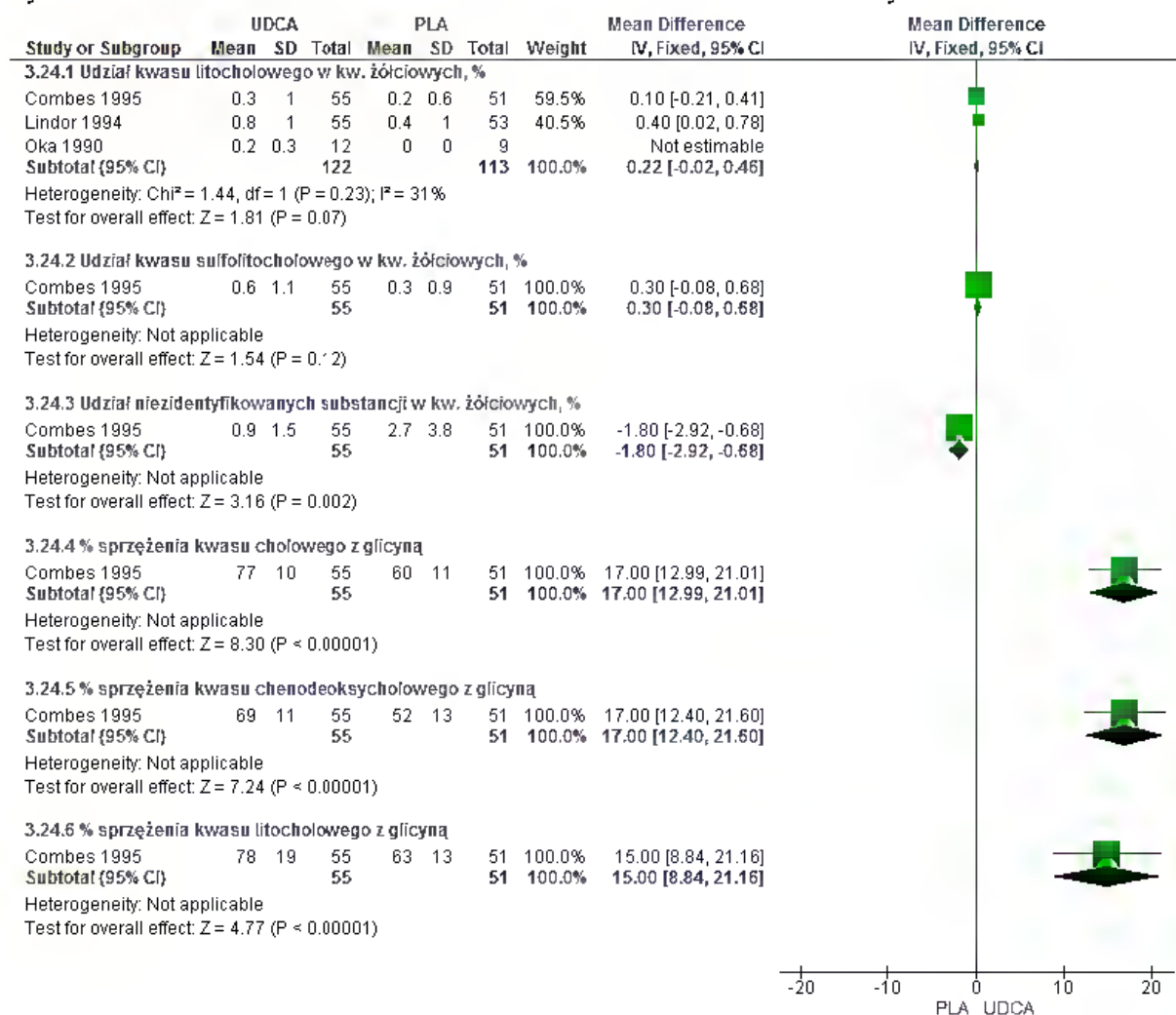
Ryc. 48. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 1.



Ryc. 49. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 2.



Ryc. 50. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 3.



5.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 13 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Szoka B, Macioch T, Wrona W, Niewada M. *Kwas ursodeoksycholowy (Prouisan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby*. Warszawa, lipiec 2015).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA,

ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{33,34}

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu kwasu ursodeoksycholowego nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.³⁵

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Wyniki z badań klinicznych zebrano w poniższej tabeli. Brak jest wyników dla analizowanych punktów końcowych w badaniach: Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Combes 1995, Oka 1990 i Vouristo 1995.

Analizę zgonów przeprowadzono w rozdz. 5.1 w ramach analizy skuteczności.

W badaniach analizę bezpieczeństwa przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) zdefiniowanej jako populacja wszystkich chorych randomizowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Analizę odsetków chorych, którzy przegrali badania, oraz powody przerywania badań (w tym zdarzenia niepożądane powodujące przerywanie badań) przedstawiono w rozdziale 4.2.6.

Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA, PBC - zestawienie wyników.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężkie ZN, n (odsetek)	Inne niż ciężkie ZN, n (odsetek)
Pares 2000			
UDCA	99	0 (0)	9 (0,09)
PLA	93	0 (0)	6 (0,06)
Poupon 1991			
			*
UDCA	73	0 (0)	1 (0,01)
PLA	73	0 (0)	1 (0,01)
Battezzati 1993			
UDCA	44	bd**	bd***
PLA	44	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ciężkie ZN, n (odsetek)	Inne niż ciężkie ZN, n (odsetek)
Eriksson 1997			
UDCA	60	4 (0,07) [#]	bd
PLA	56	0 (0)	bd
Turner 1994			
UDCA	22	0 (0)	bd
PLA	24	bd	bd
Heathcote 1994			
UDCA	111	bd	bd
PLA	111	bd	bd
Lindor 1994			
UDCA	89	bd	0 (0)
PLA	91	bd	0 (0)

brak wyników dla analizowanych punktów końcowych w badaniach: Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Combes 1995, Oka 1990 i Vouristo 1995; * wykluczeni z badania z powodu mniejszych ZN; ** 1 chory przerwał leczenie z powodu wysypki skórnej; *** biegunka u 4 pacjentów oraz mniejsze i przejściowe dolegliwości brzuszne; # przyczyny przerwania leczenia: biegunka, cholestaza, problemy ze snem i krwawienia z żyłaków; nie uwzględniam alkoholowego zapalenia wątroby (1 chory).

5.2.1 Zdarzenia niepożądane

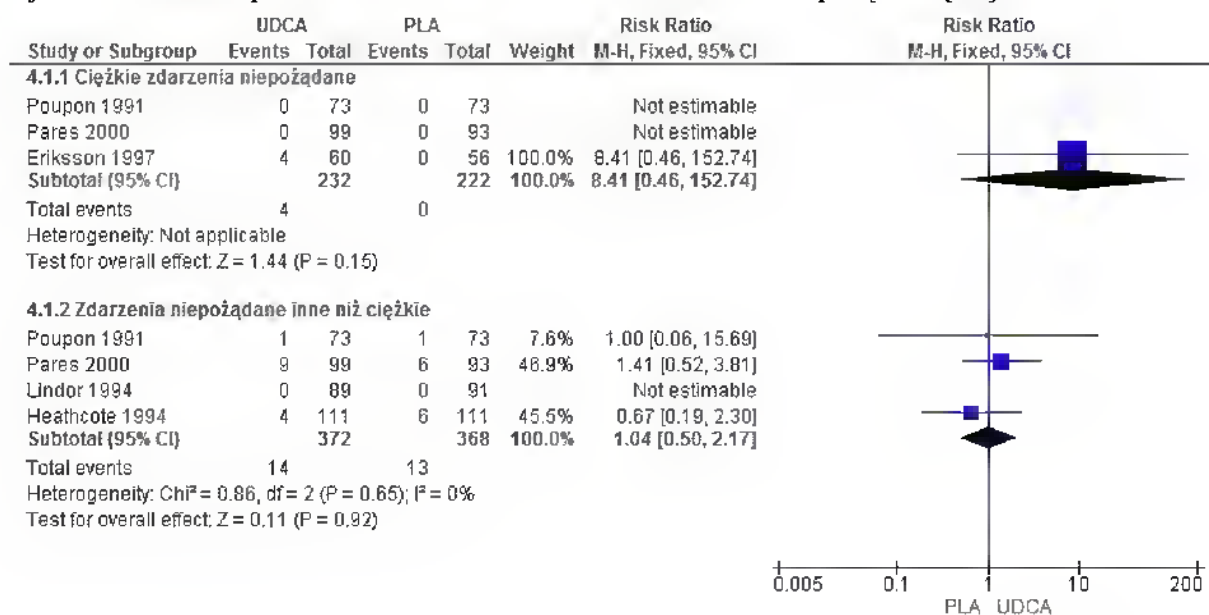
Metaanaliza wyników badań wykazała, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=8,41 [95%CI: 0,46; 152,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,002; 0,04], p=ns; NNH=na; inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,04 [95%CI: 0,50; 2,17], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki metaanaliz są spójne z wynikami badań. Częstości ciężkich i innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych w każdym z badań włączonych do analizy były porównywalne w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej.

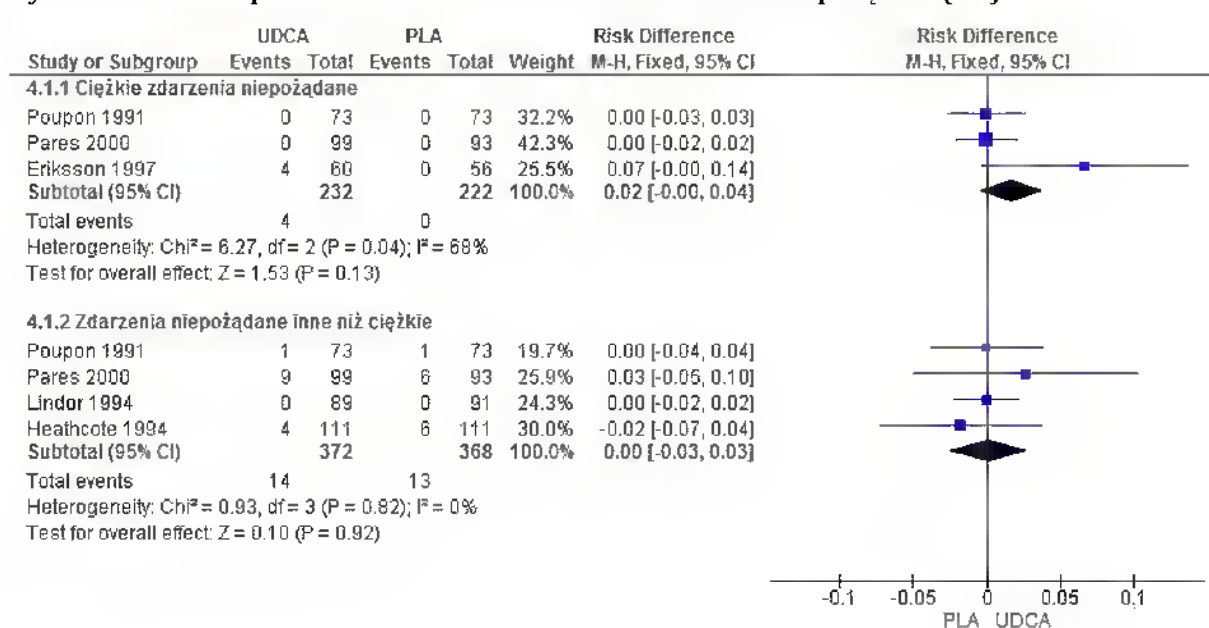
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane.

	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN	3	232/222	8,41 [0,46; 152,74]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
ZN inne niż ciężkie	4	372/368	1,04 [0,50; 2,17]	ns	0,002 [-0,03; 0,03]	ns	na

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane (RD).



6 Mukowiscydoza

6.1 Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności stosowania kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 3 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych. Dodatkowo, mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter choroby i stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki z 4 długofalowych badań obserwacyjnych (patrz rozdz. 6.1.3).

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe obejmujące parametry nielaboratoryjne oraz laboratoryjne.


W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

Parametry nielaboratoryjne:

- zmiana oceny w skali Shwachmana-Kulczyckiego,
- masa ciała,
- % wzrost masy ciała,
- percentyl masy ciała,
- grubość fałdu podłopatkowego,
- grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia,
- obwód mięśni ramienia.

Parametry laboratoryjne:

- stężenie GGTP,
- stężenie 5-nukleotydu,
- stężenie AST,
- stężenie ALP,
- stężenie ALT,
- stężenie bilirubiny,
- stężenie albumin,
- stężenie prealbumin,
- wskaźnik INR,
- dobowe wydalanie tłuszczu,
- liczba dostarczanych kcal/24h,
- białko dostarczane,
- % eliminacji znacznika z dróg żółciowych po 45 i 60 min,
- wskaźnik eliminacji z osocza ICG,
- wskaźnik retencji ICG po 20 min,

- 
-
- stężenie UDCA,
 - stężenie CA,
 - stężenie CDCA.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 50. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie wyników po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.

Badanie	Ocena SKS - średnia (SD)	Masa ciała, kg – średnia (SD)	Grubość fałdu podłopatkowego, mm – średnia (SD)	TSF, mm – średnia (SD)	MAMC, cm – średnia (SD)	Liczba kcal/24h - średnia (SD)	Białko g/24h - średnia (SD)	BMP– średnia (SD)	Wysokość, cm – średnia (SD)
Colombo 1996									
UDCA	0 (2,65)*	-	-	-	-	-	-	-	-
placebo	-3 (4,26)*	-	-	-	-	-	-	-	-
Merli 1994***									
UDCA	-	43 (10)	-	6,5 (2,1)	19,8 (3,6)	-	-	80,6 (7)	157 (12)
placebo	-	43 (11)	-	6,8 (2,3)	20,0 (3,6)	-	-	79,7 (6)	158 (12)
O'Biren 1994									
UDCA	-	7,7 (8,1)**	8,6 (2,9)	10,0 (6,1)	21,5 (3,2)	3234,3 (710)	117,1 (36,6)	-	-
placebo	-	11,9 (8,3)**	9,1 (4,4)	12,1 (5,6)	22,5 (1,2)	3478,0 (778)	108,2 (25,7)	-	-

*zmiana; **% zmiany (zmiana nieistotna statystycznie); *** dane połączone z pierwszego i drugie okresu cross-over z zachowaniem 1 miesięcznego okresy wymywania.



Tab. 51. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie zmiany wyników laboratoryjnych po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.

Badanie	GGTP, mU/ml – średnia (SD)	5-nukleotydaza, UI/l – średnia (SD)	AST, mU/ml – średnia (SD)	ALP, mU/ml – średnia (SD)	ALT, mU/ml – średnia (SD)	Bilirubina, mU/ml – średnia (SD)	Albuminy, mg/dl – średnia (SD)	Prealbuminy, mg/dl – średnia (SD)	Dobowe wydalanie tłuszczu, g – średnia (SD)
Colombo 1996*									
UDCA	-26 (35)	-23 (40)	-24 (25)	-	-30 (32)	-	-	-3 (14)	3 (16)
placebo	-15 (33)	42 (126)	-10 (40)	-	-17 (41)	-	-	16 (26)	-3 (10)
Merli 1994**									
UDCA	20 (9)		38 (16)	25 (15)	507 (235)		3,9 (0,4)		
placebo	25 (16)		34 (13)	27 (13)	477 (159)		4 (0,3)		
O'Brien 1992									
UDCA	40 (25,5)	14,3 (5,4)	49,5 (19,1)	49 (17,9)	283 (103,9)	13,2 (8,8)	3,6 (2)		
placebo	136 (204)	31,8 (38,7)	50,8 (22,5)	49,2 (21,8)	272,5 (101,4)	9,2 (3,9)	3,9 (2,1)		

*zmiana wielokrotności wartości referencyjnych; *** dane połączone z pierwszego i drugie okresu cross-over z zachowaniem 1 miesięcznego okresy wymywania

Tab. 52. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie zmiany wyników laboratoryjnych po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.

Badanie	Wskaźnik INR - średnia (SD)	E45*, % – średnia (SD)	E60*, % – średnia (SD)	Wskaźnik eliminacji z osocza ICG, %/min - średnia (SD)	Wskaźnik retencji ICG po 20 min, %/min - średnia (SD)	UDCA, μmol/l - średnia (SD)	CA, μmol/l – średnia (SD)	CDCA, μmol/l – średnia (SD)
Colombo 1996*								
UDCA	-	-	-	-	-	5,8 (6,4)	-0,7 (4)	-1,7 (3,4)
placebo	-	-	-	-	-	0,5 (1,9)	-4,1 (9,6)*	-0,4 (7,2)*
Merli 1994								
UDCA	-	-	-	-	-	-	-	-
placebo	-	-	-	-	-	-	-	-
O'Biren 1992								
UDCA	1,19 (0,2)	38,6 (17,4)	47,3 (18,6)	17,9 (9,3)	7,9 (8,1)	1 (0)**	0,1 (0)**	0,2 (0,2)
placebo	1,12 (0,2)	41,2 (27,4)	53,5 (24,5)	14,0 (9,3)	8,9 (11,5)	0 (0)**	0,2 (0,2)	0,3 (0,2)

*% eliminacji znacznika z dróg żółciowych po 45 i 60 min; **zmiana wartości; do celów obliczeniowych założono SD na poziomie 0,05 (raportowane SEM=0,0).

6.1.1 Parametry nielaboratoryjne

W badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej wg skali wg Shwachmana i Kulczyckiego. W grupie leczonej UDCA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty (pogorszenie stanu) – MD=3,00 pkt. [95%CI: 0,32; 5,68]; p=0,0371.

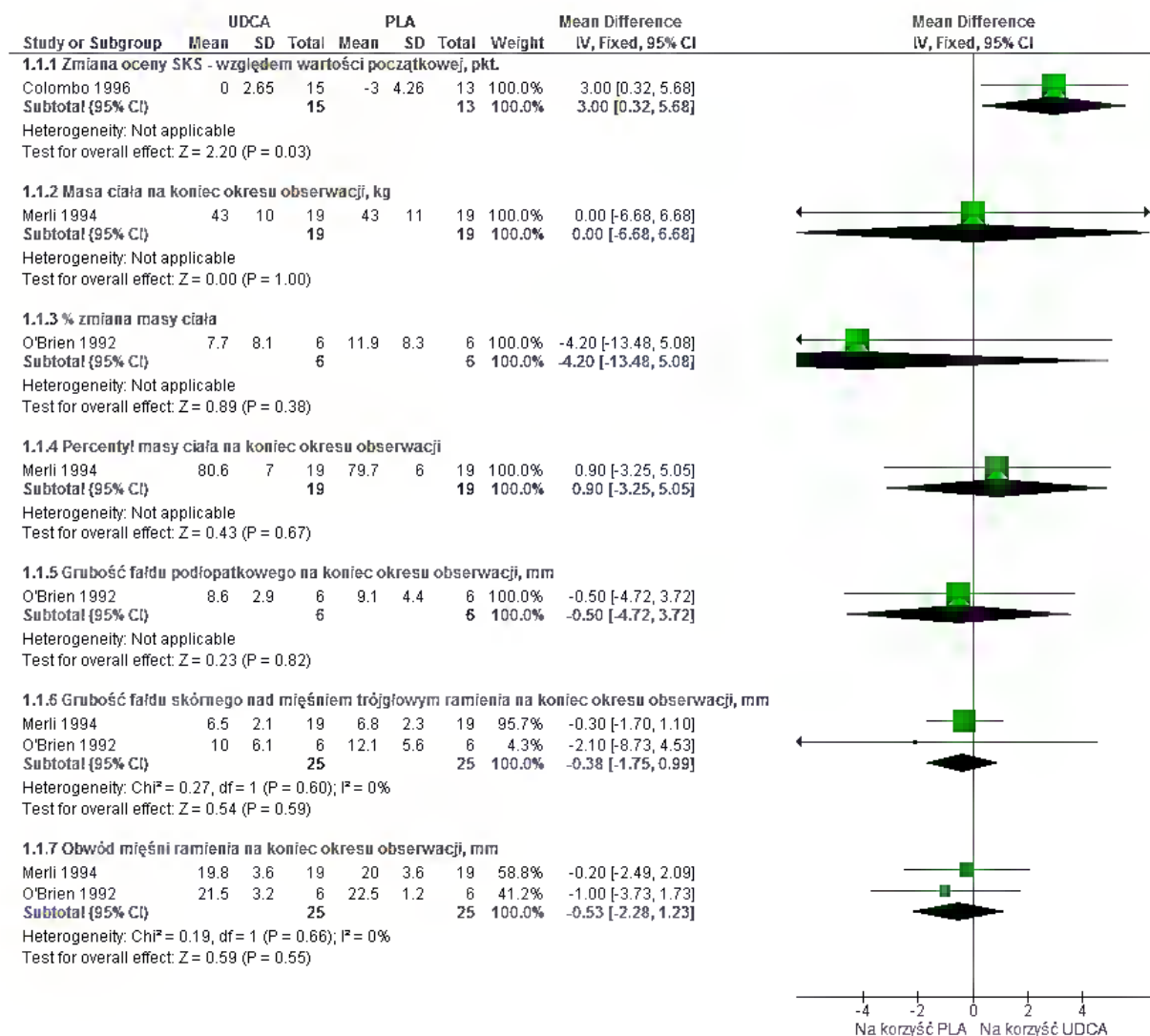
Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów antropometrycznych.

Tab. 53. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry nielaboratoryjne.

Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	Interwencja	N	WMD [95% CI], p
Zmiana oceny SKS - względem wartości początkowej, punkty	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	3,00 [0,32; 5,68] p=0,0371
		PLA	13	
Masa ciała na koniec okresu obserwacji, kg	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	0,00 [-6,68; 6,68]
		PLA	19	p=ns
% wzrost masy ciała	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-4,20 [-13,48; 5,08]
		PLA	6	p=ns
Percentyl masy ciała na koniec okresu obserwacji	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	0,90 [-3,25; 5,05]
		PLA	19	p=ns
Grubość fałdu podłopatkowego na koniec okresu obserwacji, mm	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-0,50 [-4,72; 3,72]
		PLA	6	p=ns
Grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	-0,38[-1,75; 0,99]
		PLA	19	
Obwód mięśni ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	p=ns
		PLA	6	
Obwód mięśni ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	-0,53 [-2,28; 1,23]
		PLA	19	
Obwód mięśni ramienia na koniec okresu obserwacji, mm	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	p=ns
		PLA	6	

Kolorem szarym oznaczono wartości istotne statystycznie.

Ryc. 53. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry nielaboratoryjne.



6.1.2 Parametry laboratoryjne

Zwiększenie stężenia kwasu ursodeoksycholowego (MD=5,30 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI:1,90; 8,70], $p=0,0051$) oraz stężenie kwasu ursodeoksycholowego na koniec okresu obserwacji (MD=1,00 $\mu\text{mol/l}$ [0,94; 1,06], $p<0,0001$) było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych UDCA.

Zmiana stężenia prealbumin była istotnie statycznie większa w grupie chorych leczonych placebo niż w grupie UDCA – MD=-19,00 [95%CI: -34,81; -3,19]; $p=0,0263$.

Wyniki pojedynczych badań oraz metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic dla innych parametrów laboratoryjnych.

Tab. 54. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.

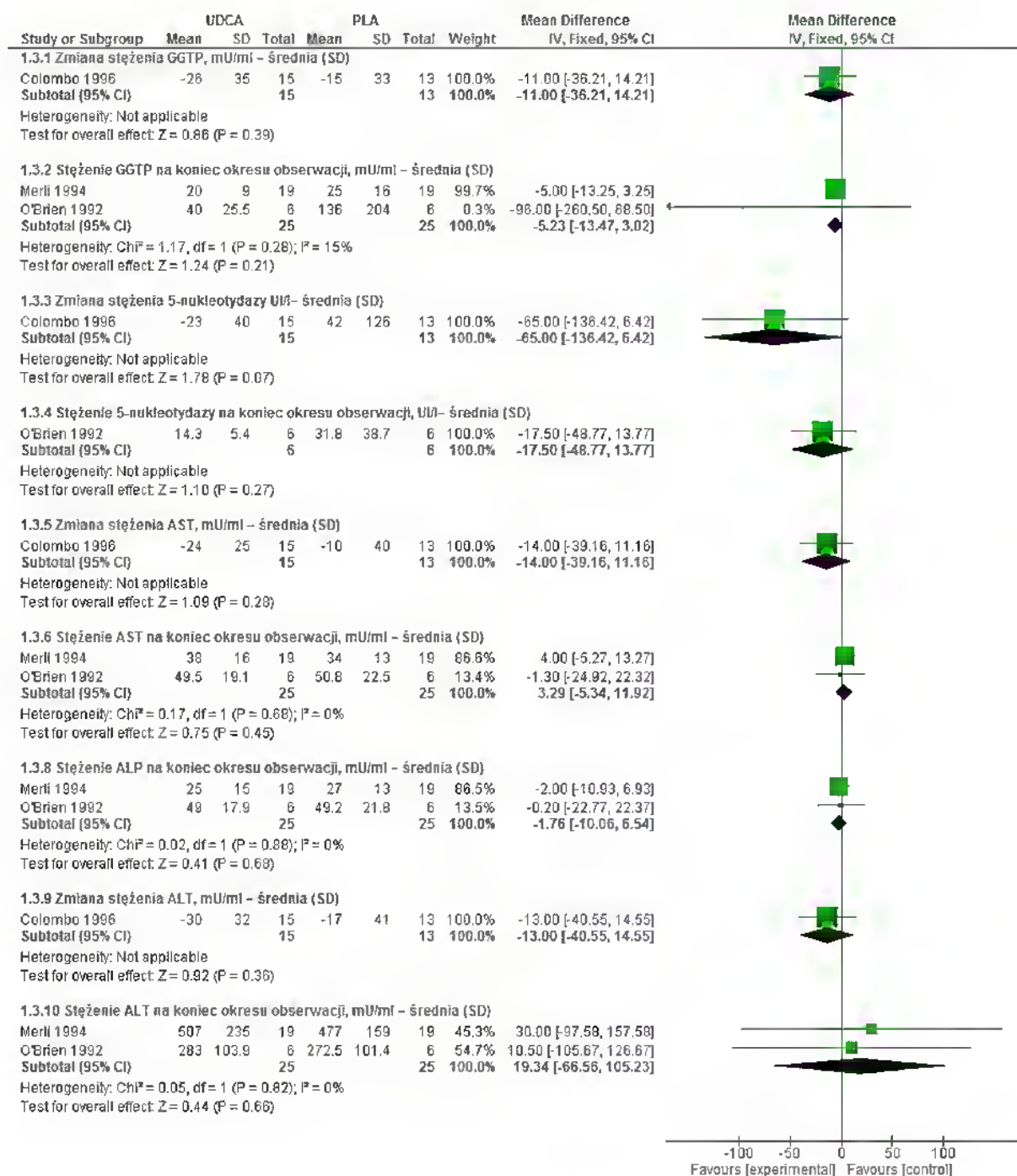
Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	Interwencja	N	WMD [95% CI], p
Zmiana stężenia GGTP, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-11,00 [-36,21; 14,21] p=ns
		PLA	13	
Stężenie GGTP na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-5,23 [-13,47; 3,02] p=ns
		PLA	6	
	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	
		PLA	19	
Zmiana stężenia 5-nukleotyduzy UI/l-średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-65,00 [-136,42; 6,42]
		PLA	13	
Stężenie 5-nukleotyduzy na koniec okresu obserwacji, UI/l-średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-17,50 [-48,77; 13,77] p=ns
		PLA	6	
Zmiana stężenia AST, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-14,00 [-39,16; 11,16] p=ns
		PLA	13	
Stężenie AST na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	3,29 [-5,34; 11,92] p=ns
		PLA	6	
	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	
		PLA	19	
Stężenie ALP na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-1,76 [-10,06; 6,54] p=ns
		PLA	6	
	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	
		PLA	19	
Zmiana stężenia ALT, mU/ml – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-13,00 [-40,55; 14,55] p=ns
		PLA	13	
Stężenie ALT na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	19,34 [-66,56; 105,23] p=ns
		PLA	6	
	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	
		PLA	19	
Stężenie bilirubiny na koniec okresu obserwacji, mU/ml – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	4,10 [-3,60; 11,80] p=ns
		PLA	6	
Stężenie albumin na koniec okresu obserwacji, mg/dl – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-0,10 [-0,33; 0,12] p=ns
		PLA	6	
	Merli 1994, 6 m-cy	UDCA	19	
		PLA	19	
Zmiana stężenia prealbumin, mg/dl-średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-19,00 [-34,81; -3,19] p=0,0263
Wskaźnik INR na koniec okresu obserwacji -średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	0,07 [-0,16; 0,30] p=ns
		PLA	6	
Zmiana dobowego wydalania tłuszczu, g – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	6,00 [-3,75; 15,75] p=ns
		PLA	13	
Liczba dostarczanych kcal/24h na koniec	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-244,00

Punkt końcowy	Badanie, okres obserwacji	Interwencja	N	WMD [95% CI], p
okresu obserwacji		PLA	6	[-1086,78; 598,78] p=ns
Białko dostarczane na koniec okresu obserwacji, g/24h	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	8,90 [-26,88; 44,68]
		PLA	6	p=ns
E45 na koniec okresu obserwacji, % – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-2,60 [-28,57; 23,37]
		PLA	6	p=ns
E60 na koniec okresu obserwacji, % – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-6,20 [-30,81; 18,41]
		PLA	6	p=ns
Wskaźnik eliminacji z osocza ICG na koniec okresu obserwacji, %/min - średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	3,90 [-6,62; 14,42]
		PLA	6	p=ns
Wskaźnik retencji ICG po 20 min na koniec okresu obserwacji, %/min - średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-1,00 [-12,26; 10,26]
		PLA	6	p=ns
Zmiana stężenia UDCA, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	5,30 [1,90; 8,70]
		PLA	13	p=0,0051
Stężenie UDCA na koniec okresu obserwacji, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	1,00 [0,94; 1,06]*
		PLA	6	p<0,0001
Zmiana stężenia CA, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	3,40 [-2,20; 9,00]
		PLA	13	p=ns
Stężenie CA na koniec okresu obserwacji, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-0,10 [-0,66; 0,46]
		PLA	6	p=ns
Zmiana stężenia CDCA, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	Colombo 1996, 12 m-cy	UDCA	15	-1,30 [-5,58; 2,98]
		PLA	13	p=ns
Stężenie CDCA na koniec okresu obserwacji, $\mu\text{mol/l}$ – średnia (SD)	O'Brien 1992, 6 m-cy	UDCA	6	-0,10 [-0,33; 0,13]
		PLA	6	p=ns

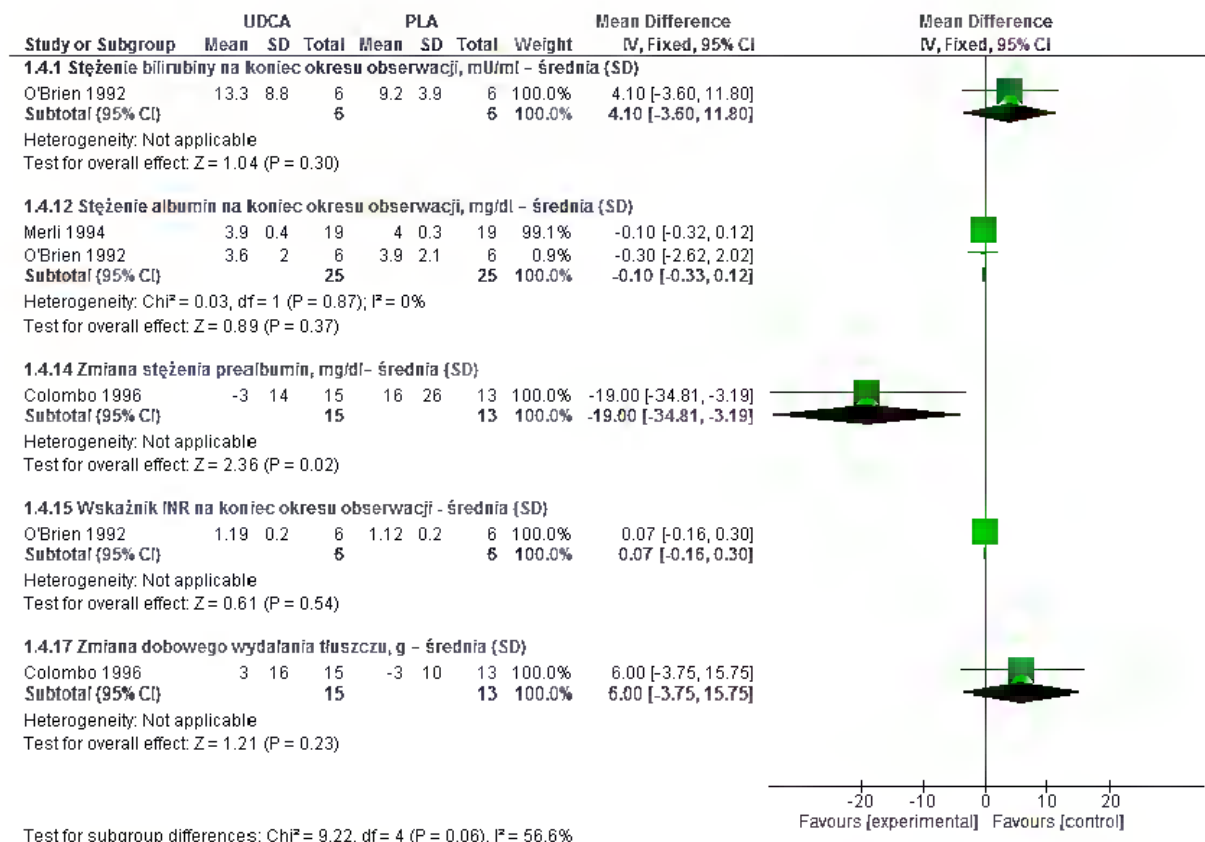
* do celów obliczeniowych założono SD na poziomie 0,05 (raportowane SEM =0,0). Kolorem szarym oznaczono wartości istotne statystycznie.

Kolorem szarym oznaczono wartości istotne statystycznie.

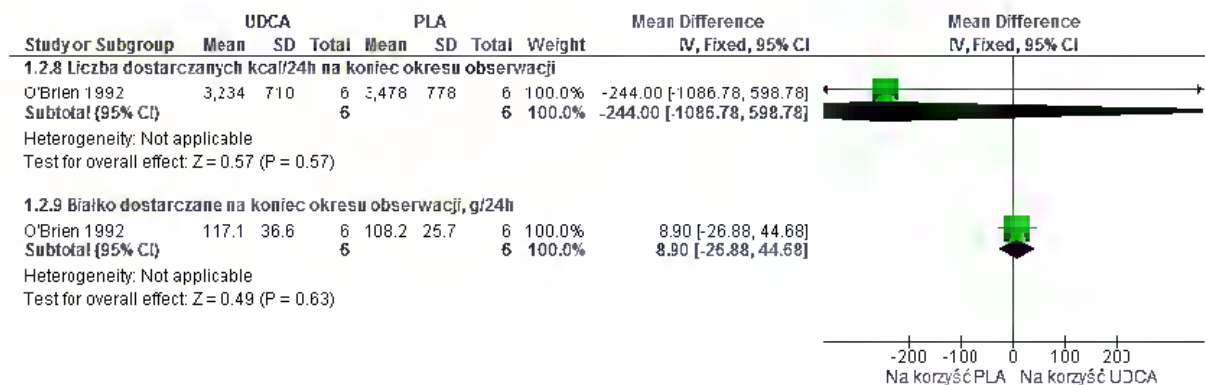
Ryc. 54. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 1 (MD).



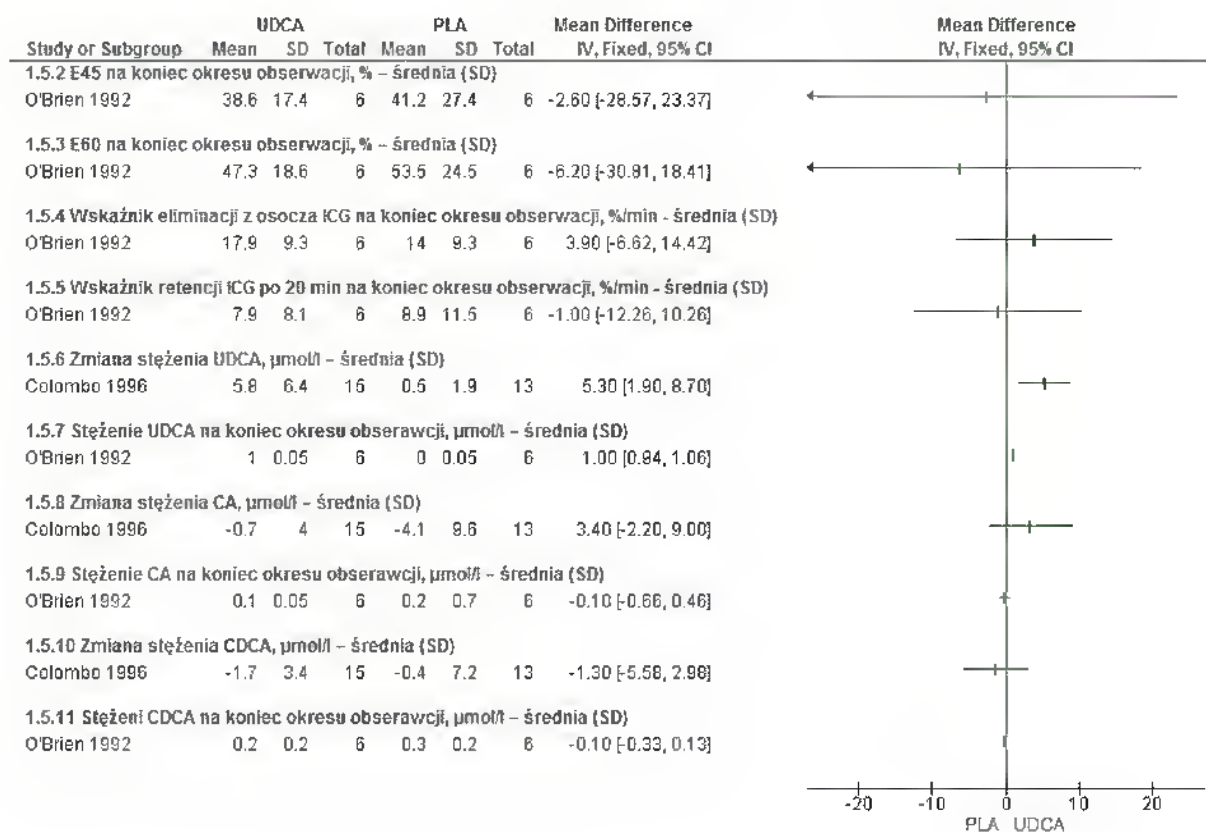
Ryc. 55. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 2 (MD).



Ryc. 56. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 3 (MD).



Ryc. 57. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 4 (MD).



6.1.3 Dodatkowe dowody naukowe

6.1.3.1 Badania randomizowane

6.1.3.1.1 Badania nieopublikowane

Na podstawie Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*) zidentyfikowano nieopublikowane randomizowane badanie kliniczne, które może stanowić dodatkowe źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UDCA, szczególnie ze względu na ocenę histologiczną wątroby i przeprowadzone w odstępach rocznych biopsje wątroby.

Badanie nie zostało włączone do części zasadniczej analizy klinicznej ze względu na brak dostępu do danych źródłowych i opis dostępny jedynie w postaci skrótowej w Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym – brak pełnej możliwości oceny wiarygodności badania.

Celem prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego fazy II typu *cross-over* przeprowadzonego w okresie marzec 1993 - marzec 1996 była ocena wpływu stosowania kwasu ursodeoksycholowego (doustnie 20 mg/kg mc./d) na zmiany histologiczne u dzieci z chorobą wątroby związaną z mukowiscydozą w porównaniu do placebo.

Populację stanowiło 21 dzieci (14 chłopców i 7 dziewcząt) z powiększoną wątrobą/powiększoną wątrobą i śledzioną i/lub nieprawidłowymi wynikami biochemicznymi wątroby potwierdzonymi 2-krotnie w ciągu 6 miesięcy, które randomizowano do grupy A (N=9): placebo przez 1 rok, następnie UDCA przez 1 rok lub grupy B: UDCA przez 1 rok, następnie placebo przez 1 rok. Mediana wieku na początku badania wynosiła 9 lat i 11 miesięcy (zakres: 6,5-17 lat).

USG przeprowadzano i oceniano zgodnie z kryteriami Williamsa i wsp. z 1995 r.: miąższ wątroby (normalny – wynik 1, gruby – wynik 2; nieregularny – wynik 3), brzeg wątroby (gładki – wynik 1, guzkowaty – wynik 3), stopień włóknienia okołowrotnego, tj. zwiększona echogeniczność (brak – wynik 1; umiarkowany – wynik 2; ciężki – wynik 3). Wynik 3 oznaczał brak choroby wątroby, 4 do 7 - stopień choroby wątroby, 8 lub 9 - marskość wątroby. Biopsję wątroby przeprowadzono w odstępach rocznych (początek badania, zmiana terapii, koniec badania). Każdy materiał oceniano pod kątem stłuszczenia, włóknienia wrotnego i zapalenia dróg żółciowych. Obliczano średni wynik dla każdej z wymienionych kategorii i porównywano za pomocą testu t.

18/21 dzieci w średnim wieku 10,3 lat (zakres: 6,5-17,1 lat), w tym 11 chłopców i 7 dziewcząt, ukończyło badanie. W obu grupach obserwowano istotną poprawę poziomu transaminaz podczas stosowania UDCA (mediana redukcji poziomu transaminaz wyniosła 55,5 [26,5; 65,5], $p < 0,02$ w grupie A oraz 25 [-4; 82,5], $p < 0,07$ w grupie B). Po zmianie terapii z UDCA na placebo w grupie B poziom ALT wzrósł o 50 [9; 118], $p < 0,02$.

Ogółem obserwowano istotną statystycznie redukcję poziomu ALT w obu grupach ($p < 0,001$).

4/8 pacjentów w grupie A oraz 4/10 pacjentów w grupie B miało rozpoznaną marskość wątroby na początku badania, która nie uległa zmianie w czasie trwania badania. U 1 dziecka w grupie A i 2 dzieci w grupie B rozwinęła się marskość wątroby odpowiednio w 1 i 2 roku badania. Nie obserwowano istotnego pogorszenia wyników histologicznych w żadnej z grup niezależnie od rodzaju przyjmowanej terapii, tj. UDCA lub placebo, jednakże po 2 latach obserwowano większe stłuszczenie wątroby i włóknienie wrotne u pacjentów, którzy otrzymywali UDCA później tj. w grupie A ($N=8$) w porównaniu do grupy B ($N=10$). W badaniu obserwowano znaczny wpływ stosowania UDCA na wynik histologiczny ($p=0,01$), szczególnie pod względem stabilizowania progresji włóknienia wrotnego ($p=0,02$). W grupie B (UDCA podawano w 1 roku badania) po 2 latach obserwowano poprawę chemicznego zapalenia dróg żółciowych.

Wyniki badań USG stanowiły słaby wskaźnik choroby wątroby oraz słabo korelowały z wynikami histologicznymi (3/8 dzieci z prawidłowym wynikiem USG miało nieprawidłową histologię z cechami stłuszczenia, zapalenia i zwłóknienia dróg żółciowych).

Zgodnie z wnioskami autorów badania przytoczonymi w Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym, UDCA podawane odpowiednio wcześnie obniża poziom transaminaz oraz może stabilizować chemiczne zapalenie dróg żółciowych, włóknienie wrotne i stłuszczenie wątroby, ale nie ma wpływu na progresję marskości wątroby w przypadku rozpoznanej już choroby wątroby. Większość dzieci już na początku badania miała zaawansowaną chorobę wątroby, przez co korzyści uzyskiwane ze stosowania UDCA mogły być mniejsze niż w przypadku wczesnego zaawansowania choroby. Istotne czynniki zakłócające stanowiły różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (78%, tj. 7/9 chorych w grupie A w porównaniu do 58%, tj. 7/12 chorych w grupie B miało marskość wątroby lub ogniskowe zwłóknienie dróg żółciowych na początku badania) oraz znaczna przewaga chłopców nad dziewczętami (14 vs 7). Niemniej jednak, badanie to było jednym z największych prospektywnych kontrolowanych badań klinicznych u dzieci z CFALD w tamtym okresie, w którym zastosowano biopsję wątroby oraz USG w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.

6.1.3.1.2 Badania pierwotnie wykluczone

W publikacji z badania brak jest szczegółowego opisu metod randomizacji i zaślepienia oraz informacji o okresie „wymiwania” (ang. *washout period*). Ze względu na prezentowanie wyników łączenie dla obu okresów *crossover* i możliwość przeniesienia efektu leczenia oraz odniesienie wyników do pomiarów po 6 miesiącach leczenia placebo, badanie nie zostało włączone do części właściwej opracowania (podobnie jak w opracowanie wtórym Cochrane 2014 przygotowanym w ramach Cochrane Collaboration).

Celem prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego typu *crossover* była ocena wpływu stosowania kwasu ursodeoksycholowego (15 mg/kg mc./d z możliwością zwiększania dawki do 30 mg/kg mc./d) na zmianę profili lipidowego oraz ocena poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u dzieci z chorobą wątroby związaną z mukowiscydozą w porównaniu do placebo

Populację stanowiło 19 dzieci (13 chłopców i 6 dziewcząt) z nieprawidłowymi wynikami biochemicznymi wątroby potwierdzonymi 2-krotnie oraz nieprawidłowościami w badaniu ultrasonograficznym lub biopsji wątroby. Chorych randomizowano do grupy placebo przez 6 miesięcy, następnie UDCA przez 6 miesięcy lub grupy UDCA przez 6 miesięcy a następnie placebo przez 6 miesięcy. Po zakończeniu badania chorzy z obu grup mogli otrzymywać leczenia UDCA. W badaniu oprócz profili lipidowego oraz oceny poziomu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach analizowano poziomy enzymów wątrobowych (ALTR, AST, GGTP).

Średni wiek na początku badania wynosił 11,9 roku (zakres: 7-17 lat). 12 chorych miało podejrzenie marskości wątroby w momencie rozpoczęcia badania. Obserwowano jeden zgon, 5 chorych przerwało badanie (4 chorych zmieniło miejsca zamieszkania, 1 przerwał stosowanie leku). U 13 chorych powtórzono pomiary na końcu okresu obserwacji – po 25 miesiącach.

Po 6 miesiącach leczenia UDCA obserwowano istotnie statystycznie mniejsze stężenie ALT i GGPT niż po okresie leczenia placebo – wynik dla AST nie osiągnął istotności statystycznej. Po 25 miesiącach leczenia wartość AST, ALT i GGTP były istotnie statystycznie niższe niż po okresie leczenia placebo.

Tab. 55. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.

	Wartości prawidłowe	Po 6 m-cach placebo, n=19 - średnia, IU/L ±SEM	Po 6 m-cach UDCA, n=19 średnia, IU/L ±SEM	zmiana, %±SEM	Po 25 m-cach UDCA, n=13 średnia, IU/L ±SEM	zmiana, %±SEM
AST	<43 IU/L	95,6±17,4	61,0±8,8	-28,2±9,2	48,9±7,2	-41,1±10,6
ALT	<25 IU/L	70,8±10,7	40,3±6,8	-38,8±8,4	47,0±9,5	-35,7±15,7
GGTP	<30 IU/L	70,7±9,1	21,3±2,6	-68,3±3,1	27,0±5,7	-58,7±9,8

Po 25 miesiącach leczenia UDCA obserwowano istotnie statyczną redukcję stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz kwasów tłuszczowych łącznie oraz poprawę parametrów związanych z oceną nasyconych kwasów tłuszczowych i metabolizmem retinolu.

W badaniu Lepage 1997 w okresie obserwacji do 39 miesięcy nie obserwowano zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z głównymi wnioskami autorów badania stosowanie UDCA u chorych z mukowiscydozą i zaburzeniami funkcji wątroby zmienia metabolizm lipoprotein i poprawiania parametry związane z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz retinolem. Dodatkowo stosowanie UDCA redukuje aktywności enzymów wątrobowych.

6.1.3.2 Długofalowe obserwacje

Mając na uwadze przewlekły i postępujący charakter choroby i stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach randomizowanych, w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki z długofalowych badań obserwacyjnych.

Zidentyfikowano 9 badań klinicznych z okresem obserwacji ponad 1 rok, w których weryfikowano skuteczność UDCA:

- Feigelson 1993,
- Lindblad 1998,
- Colombo 1999,
- Nousia-Arvanitakis 2001,
- Desmond 2007,
- Nash 2008,
- Siano 2010,
- Kappler 2012,
- nieopublikowane, obserwacyjne badanie długofalowe.

W badaniu **Feigelson 1993** obserwowano 31 spośród 450 pacjentów (dzieci i dorosłych) leczonych w latach 1964-1992 (okres obserwacji 28 lat), u których rozpoznano wielozrazikową marskość wątroby. W ciągu ostatnich 2 lat badania (brak szczegółowych informacji o okresie leczenia) 15 chorych było leczonych UDCA w dawce 20 mg/kg/dzień. Poza jednym pacjentem, który zmarł w tym czasie z powodu niewydolności płuc, u wszystkich chorych otrzymujących leczenie obserwowano normalizację enzymów wątrobowych (AST, ALT, GGTP), a ich stan w zakresie objawów klinicznych i obrazowania ulegał do pewnego stopnia normalizacji.

Celem badania **Lindblad 1998** było badanie wpływu stosowania UDCA na wydalanie kwasów żółciowych z moczu i morfologię wątroby. Spośród 149 chorych z mukowiscydozą do badania zakwalifikowano 12 pacjentów z chorobami wątroby i leczono ich UDCA w dawce od 10 do 15 mg/kg/dzień (u jednego pacjenta z powodu braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie konieczne było zwiększenie dawki do 20 mg/kg/dzień). Dwóch chorych zostało wykluczonych z badania z powodu nieprzestrzegania protokołu, a 10 pacjentów między 8 a 28 rokiem życia z mukowiscydozą i chorobą wątroby uczestniczyło w badaniu o 2-letnim okresie obserwacji. U 8 z 10 pacjentów na koniec badania stwierdzono normalizację wyników testów czynnościowych wątroby. Poziomy aktywności ALAT, AspAT, γ -glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej na koniec badania zmniejszyły się

odpowiednio o 39%, 33%, 27% i 10% względem wartości początkowych. Stężenie immunoglobuliny G po 2 latach stosowania UDCA zmniejszyło się u wszystkich pacjentów ($p=0,008$). Wyniki biopsji prowadzonych z zaślepieniem wykazały poprawę morfologii wątroby z mniejszą liczbą stanów zapalnych i/lub zmniejszeniem proliferacji dróg żółciowych w porównaniu ze stanem przed rozpoczęciem leczenia u 7 pacjentów. Jedynie u 1 pacjenta obserwowano objawy progresji choroby wątroby (postępujące nadciśnienie wrotne). Wyniki scyntygrafii wątroby i dróg żółciowych przed i po badaniu pozostały bez zmian. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów i nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas jego stosowania.

Począwszy od 1988 r. u 54 pacjentów z kohorty 450 chorych na mukowiscydozę stwierdzono chorobę wątroby. Spośród nich 36 pacjentów z chorobą wątroby trwającą co najmniej 1 rok od rozpoznania zostało włączonych do badania **Colombo 1999**. Średni wiek pacjentów wynosił 10 ± 6 (SD) lat (zakres od 3 do 31 lat). Czas od diagnozy wynosił średnio 8 ± 4 lata. U 8 pacjentów (22%) choroba wątroby nie była związana z nieprawidłowościami biochemicznymi (np. AspAT, AlAT, γ -glutamylotransferaza były w normie podczas włączania do badania i w roku poprzedzającym). Wszyscy pacjenci mieli podwyższone poziomy enzymów wątrobowych w osoczu ze względu na kryteria stosowane przy biopsji wątroby. Ocena wyników badania USG wskazywały na marskość wątroby u 20 pacjentów (56%) podczas włączania do badania. Ośmiu pacjentów (22%) miało objawy nadciśnienia wrotnego. Endoskopowe badanie górnej części przewodu pokarmowego wykonano u 11 pacjentów. Żylaki przełyku wykryto u 11 (18%) z nich. W badaniu scyntygraficznym wydłużony czas przejścia znacznika do jelit (ang. *time of intestinal visualization*, TIV) stwierdzono u 18 (50%) pacjentów. Okres półtrwania wymycia znacznika z wątroby był wydłużony u 4 (22%) pacjentów. Czas trwania leczenia UDCA wynosił średnio 61 miesięcy (zakres od 11 do 101 miesięcy). Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu nietolerancji na lek, ani nie został utracony z obserwacji. Stopień stosowania terapii zgodnie ze wskazaniami i zaleceniami lekarza (ang. *compliance*) był wysoki – udział UDCA w kwasach żółciowych wyniósł od 22 do 48%. U 4 (22%) pacjentów z TIV podwyższonym podczas włączania do badania TIV wróciło do normy, a wzrosło u 1 (6%) pacjenta z początkowo normalnym TIV. Okres półtrwania wymycia znacznika z wątroby unormował się u 9 (69%) z 13 pacjentów z początkowo podwyższonymi wartościami. Na koniec badania, zarówno u chorych z początkowo normalnym, jak i podwyższonym TIV zauważono istotny statystycznie spadek aktywności AlAT (odpowiednio: $-0,4$ GGN [95% CI: $-2,5$; $-0,5$], $p\leq 0,0125$ i $-0,4$ GGN [95% CI: $-7,1$; $-0,4$], $p\leq 0,0125$) oraz γ -glutamylotransferazy (odpowiednio: $-0,3$ GGN [95% CI: $-9,1$; 0], $p< 0,0010$ i $-0,6$ GGN [95% CI: $-3,3$; $-0,4$], $p\leq 0,0125$). Niepowodzenie leczenia zdefiniowane jako brak reakcji biochemicznych (trwała normalizacja AspAT, AlAT, γ -glutamylotransferaza utrzymująca się do końca obserwacji) lub wystąpienie zdarzenia istotnego klinicznie (śmierć, przeszczep wątroby, rozwój poważnych powikłań marskości wątroby, tj. krwawienia z przewodu pokarmowego, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa lub endoskopowe i ultrasonograficzne objawy nadciśnienia wrotnego) stwierdzono u 11 (61%) chorych z początkowo normalnym TIV

i 4 (22%) chorych z początkowo podwyższonym TIV. W grupie z początkowo normalnym TIV u 7 (39%) pacjentów wystąpiło klinicznie istotne zdarzenie niepożądane, a u 9 (50%) nie stwierdzono normalizacji poziomów enzymów wątrobowych. W grupie z początkowo podwyższonym TIV zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 (6%) chorego, a poziom enzymów wątrobowych na koniec badania nie był w normie u 4 (22%) chorych. U pacjentów z normalnymi poziomami enzymów wątrobowych na początku badania nie stwierdzono zmian w tym zakresie. Spośród 13 pacjentów, u których nie stwierdzono normalizacji poziomów enzymów wątrobowych w osoczu, u 6 (46%) wystąpiły istotne klinicznie zdarzenia niepożądane. W grupie 23 osób, u których poziom ten był w normie (od początku badania lub unormował się w jego trakcie) istotne klinicznie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u 2 osób (9%). U żadnego pacjenta nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (poza przypadkiem niepowodzeniem leczenia).

W badaniu **Nousia-Arvanitakis 2001** 70 pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do 29 lat było obserwowanych przez okres 10 lat. Chorych badano pod względem powiększenia wątroby i śledziona i poddawano ich testom czynnościowym wątroby oraz USG wątroby w sześciomiesięcznych odstępach czasu. Pacjentom ze schorzeniami wątroby stwierdzonymi na początku badania lub w jego trakcie podawano UDCA w dawce 20 mg/kg. Po objęciu leczeniem 7 pacjentów z guzkową marskością żółciową związaną z mukowiscydozą wskaźniki biochemiczne (ALAT, AspAT, γ -glutamylotransferaza) powróciły u nich do normy (poniżej odpowiednio: 20, 25 i 25 U/l) w ciągu jednego roku leczenia i pozostały w normie przez kolejnych 10 lat obserwacji. Progresa zmian guzkowych widocznych na USG tych pacjentów uległa zahamowaniu po leczeniu UDCA i nie obserwowano u nich krwawienia z żyłaków. Żaden z przypadków ogniskowej marskości żółciowej nie przerodził się w guzkową marskość żółciową. Dodatkowo wieloogniskowe i wielozrazikowe zmiany widoczne na USG zostały przywrócone do normy. Wczesne zmiany ogniskowe wykryto u 30 pacjentów z mukowiscydozą, ale podczas stosowania UDCA echogeniczność wątroby obserwowana podczas badań USG stopniowo wracała u nich do normy (poza jednym pacjentem, u którego zmiany zaobserwowano niedługo przed ukończeniem badania).

W badaniu **Desmond 2007** w latach 1983-2005 obserwacji poddano 278 pacjentów z mukowiscydozą leczonych w jednym ośrodku dla dorosłych. 27 pacjentów (9,7%) spełniło kryteria choroby wątroby i oceniono ich cechy kliniczno-patologiczne. Średni wiek zdiagnozowania choroby wątroby wynosił 23 lata (przedział wieku 8-47 lat). Podczas włączania do badania u większości pacjentów stwierdzono relatywnie zaawansowane postaci choroby wątroby. Nieprawidłowości w obrazowaniu USG stwierdzono u 25 (93%), a nadciśnienie wrotne u 18 (67%) chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 7 lat (zakres 1,5-15 lat). W tym czasie krwotoki z żyłaków wystąpiły u 2 pacjentów, a wodobrzusze u 3 (u jednego spontanicznie). 9 pacjentów (33%) zmarło: 6 z powodu powikłań układu oddechowego, 2 z powodu powikłań związanych z płucami i 1 w wypadku drogowym. 5 (19%) pacjentów przeszło

przeszczep płuc. Nie było przypadku encefalopatii, przeszczepu wątroby lub śmierci związanej z chorobami wątroby. 22 spośród 27 pacjentów przyjmowało UDCA w średniej dawce 11,3 mg/kg (zakres 7-22 mg/kg), co skutkowało poprawą w zakresie objawów związanych z wątrobą i drogami żółciowymi (z włączeniem świądu, zmęczenia i bólu w prawym górnym kwadrancie brzucha): 11/22 (50%) przed zastosowaniem UDCA i 1/22 (4%) po zastosowaniu UDCA ($p=0,0003$). Istotną statystycznie różnicę zauważono również w zakresie redukcji AspAT ($p=0,005$), AlAT ($p<0,001$), γ -glutamylotransferazy ($p=0,021$) i fosfatazy alkalicznej ($p<0,001$). Nie raportowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów stwierdzono świąd związany z rozpoczęciem leczenia UDCA, który jednak ustępował samoistnie podczas dalszej terapii i nie wymagał zmniejszenia dawki leku.

Jednośrodkowe obserwacyjne badanie **Nash 2008** było prowadzone w latach 1995-2006. 154 dorosłych pacjentów (wiek >16 lat) leczonych w jednym ośrodku z mukowiscydozą było obserwowanych i poddawanych corocznym badaniom. Mediana czasu obserwacji wynosiła 5 lat (zakres 2-10 lat). Pacjentom z nieprawidłowościami w ocenie wątroby (historia, objawy kliniczne, testy laboratoryjne i badania USG) potwierdzonymi przez specjalistę przepisywano UDCA w (dawka docelowa 15 mg/kg) i monitorowano ich co 6 miesięcy. U 43 (28%) pacjentów zdiagnozowano marskość wątroby. Marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym na podstawie wyników USG stwierdzono u 29 (19%) pacjentów. 14 (9%) pacjentów miało oznaki marskości wątroby widoczne w obrazowaniu USG, ale bez nadciśnienia wrotnego. Wszyscy rozpoczęli stosowanie UDCA. Żaden z pacjentów podczas trwania badania nie wymagał przeszczepu wątroby (w tym czasie w ośrodku wykonano 12 transplantacji pacjentów z innych regionów). Jedynie u 1 pacjentki ze stwierdzoną na początku badania marskością wątroby rozpoznano niewydolność wątroby i ostre zatrzymanie oddechu, aczkolwiek jej stan był bardzo skomplikowany (kamica żółciowa, jednoczesne spożywanie alkoholu, pogarszające się infekcje układu oddechowego i zapalenie trzustki, prawdopodobnie związane z flukloksacyliną). U 27 pacjentów przeprowadzono endoskopię. Tylko 1 pacjent wymagał zaopatrzenia gumowymi podwiązkami (ang. *banding*). Nie stwierdzono istotnego pogorszenia w zakresie czynności płuc. Na podstawie obrazowania USG u żadnego pacjenta nie stwierdzono progresji nadciśnienia wrotnego (nowe żyłaki, zwiększenie rozmiaru śledziony, pogorszenie rozmiaru lub przepływu w żyłach wrotnych). U 3 pacjentów zaobserwowano redukcję rozmiaru śledziony, a u 1 odwrócony kierunek przepływu w żyłę wrotnej powrócił do normy. Okres obserwacji pacjentów z marskością wątroby wynosił średnio 64 miesiące (zakres 24-117). W tym czasie 8 (28%) pacjentów zmarło z powodu chorób układu oddechowego. 1 z nich zmarł po przeszczepie serca i płuc. Żaden inny pacjent z marskością wątroby nie przeszedł zabiegu przeszczepu serca i płuc.

Celem badania **Siano 2010** było zbadanie skuteczności wczesnego zastosowania UDCA w zapobieganiu przewlekłej choroby wątroby u dzieci z mukowiscydozą i objawami smółkowej niedrożności jelit przy urodzeniu (czynnika ryzyka choroby wątroby).

Retrospektywnej ocenie poddano 26 pacjentów z mukowiscydozą zdiagnozowaną przy urodzeniu z jednego ośrodka przez występowanie smółkowej niewydolności jelit z medianą okresu leczenia 4-5 lat. Chorych podzielono ze względu na czas rozpoczęcia terapii UDCA: wczesne (UDCAw) – leczenie rozpoczęto u chorych po rozpoznaniu objawów smółkowej niedrożności jelit i późne (UDCAp) – leczenie rozpoczęto u chorych dopiero po pojawieniu się objawów choroby wątroby. W grupie UDCAw średnia wieku podczas rozpoczęcia leczenia UDCA wynosiła 2 miesiące (zakres 1-4 miesiące), N=14 a w grupie UDCAp 2,9 miesiące (zakres 1-8 miesięcy), N=12. Wszyscy pacjenci cierpieli na niewydolność trzustki. Wyniki zbierano po 6 miesiącach, a następnie po 3, 6 i 9 latach. 9 pacjentów monitorowano przez okres 9 lat, a 3 przez 48 miesięcy. Podczas obserwacji jedynie u 4 pacjentów (z grupy UDCAp) stwierdzono chroniczną chorobę wątroby (średni wiek diagnozy: 70 miesięcy, zakres 6-108 miesięcy). U żadnego z pacjentów nie stwierdzono chronicznej postaci choroby wątroby po zakończeniu badania. Wskaźnik BMI w obu grupach po 2 latach poprawiał się z wiekiem. Mimo małej grupy badanych autorzy wnioskuje, że UDCA może spowolnić progresję chorób wątroby, ale potrzeba prospektywnych, wieloośrodkowych badań, aby ustalić odpowiedni czas rozpoczęcia leczenia.

W retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym **Kappler 2012** 98 chorych z kohorty 382 pacjentów z mukowiscydozą stosowało UDCA w latach 1989-2005. Średni wiek rozpoczęcia terapii wynosił 14,8 lat (zakres 0,6-36 lat). Wyniki dotyczące skuteczności analizowanej terapii porównywano z wynikami badań 352 pacjentów, którzy byli leczeni na mukowiscydozę w tym samym ośrodku w latach 1975-1989 zanim UDCA stało się standardową terapią (żaden z tych pacjentów nie stosował UDCA). W celu porównania testów czynnościowych wątroby i płuc w długim horyzoncie czasowym spośród pacjentów leczonych w latach 1989-2005 dopasowano (na podstawie wieku i płci) 98 pacjentów z chorobą wątroby związaną z mukowiscydozą z 98 innymi pacjentami, którzy nie mieli choroby wątroby. Dane były zbierane od momentu rozpoczęcia stosowania UDCA przez pacjentów z chorobami wątroby. Jawną postać choroby wątroby (pierwotny punkt końcowy badania) stwierdzono jedynie u 1 pacjenta spośród 382 chorych z mukowiscydozą leczonych w latach 1989-2005 (z użyciem UDCA) w porównaniu z 9 pacjentami w kohorcie historycznej liczącej 352 pacjentów ($p<0,05$). Poziomy enzymów wątrobowych zmniejszyły się u większości pacjentów stosujących UDCA podczas 17-letniej obserwacji (87/98, $p<0,05$) względem wartości początkowych. U większości pacjentów obserwowano normalizację aktywności enzymów wątrobowych względem wartości początkowych, a ich spadek był znaczący i trwały. Nie odnotowano różnicy w zakresie czynności płuc między pacjentami z chorobą wątroby związaną z mukowiscydozą i dopasowanymi do nich pacjentami bez chorób wątroby.

Na podstawie Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*) zidentyfikowano **nieopublikowane obserwacyjne badanie długofalowe** przeprowadzone bez zaślepienia (badanie otwarte) u chorych z CFALD leczonych UDCA

w latach 1997-2007. Leczenie UDCA rozpoczynano u pacjentów z CFALD zdiagnozowanymi na podstawie zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i/lub w badaniu USG. Do badania włączono pacjentów, którzy byli leczeni UDCA w dawce dobowej 15-20 mg UDCA/kg masy ciała przez co najmniej 335 dni. Poza standardowymi parametrami laboratoryjnymi, ocenionymi podczas rutynowych wizyt kontrolnych (AlAT, AspAT, GGTP, AP i bilirubina), oceniano czynność płuc (FEV1, FVC) oraz rozszerzenie żyły wrotnej, powiększenie śledziony i powiększenie wątroby w badaniu ultrasonograficznym. Badanie to nie było nakierowane na kwestie bezpieczeństwa, ale zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. *adverse drug reaction*, ADR) udokumentowane w aktach pacjenta mogły być rejestrowane w bazie danych badania. Przy wykorzystaniu UDCA leczono 40 pacjentów, których włączono do analizy bezpieczeństwa. 37 z nich było w odpowiednich i możliwych do oceny fazach leczenia UDCA – chorzy ci zostali włączeni do analizy skuteczności. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia leczenia UDCA wyniósł $13,2 \pm 4,0$ roku. Czas trwania ocenianych faz leczenia UDCA wahał się od 1,2 do 9,3 roku (średnio $4,3 \pm 2,0$ roku). Najbardziej widoczny i najszybszy korzystny wpływ terapii UDCA obserwowano w odniesieniu enzymów wątrobowych. Aktywność wszystkich z nich znacząco obniżyła się z patologicznie wysokiego poziomu na początku badania do niższych wartości na wizytach kontrolnych. W odniesieniu do AlAT, AspAT i GGTP obserwowano zmniejszenie aktywności w trakcie całego okresu obserwacji, podczas gdy stężenie bilirubiny i AP wyraźnie zmniejszyło się w odniesieniu do początku badania do znacznie niższych wartości wyrównanych w pozostałym okresie obserwacyjnym (faza plateau). Wyniki dotyczące czynności płuc były niespójne. Parametr FEV1 wskazywał na znaczne pogorszenie czynności płuc, natomiast parametr FVC nie wskazywał na istotne zmiany w okresie od początku badania do 2 lat obserwacji, ale wskazywał na znaczną poprawę w 5-letnim okresie obserwacji w odniesieniu do wartości początkowej. Obserwowano istotne zmniejszenie powiększenia wątroby na wszystkich badaniach w odniesieniu do początku badania. W badaniu raportowano dwa zgony. Jeden pacjent zmarł z powodu CF i CFALD. Przyczyna zgonu drugiego pacjenta jest nieznana. Raportowano 4 przypadki ADR (3 przypadki wymiotów i jeden przypadek bólu głowy), wszystkie występujące na początku leczenia UDCA. Podsumowując, zaobserwowano znaczną poprawę w trakcie leczenia UDCA we wszystkich parametrach związanych z czynnością wątroby. Pomimo tego, że wyniki te pochodzą z obserwacyjnego badania jednoramiennego bez grupy kontrolnej, wskazują one na to, że poprawę kliniczną można w dużym stopniu przypisać terapii UDCA.

6.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo oceniano na podstawie wyników 3 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Szoka B, Macioch T, Wrona W, Niewada M. *Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby*. Warszawa, lipiec 2015).

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.^{33,34}

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu kwasu ursodeoksycholowego nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa.³⁵

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Analizę odsetków chorych, którzy przegrali badania, oraz powody przerywania badań przedstawiono w rozdziale 4.2.6.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane

W badaniu Colombo 1996 nie raportowana ciężkich zdarzeń niepożądanych trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia.

W badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji. W publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA.

W badaniu Lepage 1997 (randomizowanym, *crossover* – patrz rozdz. 6.1.3.1.2) w okresie obserwacji do 39 miesięcy nie obserwowano zdarzeń niepożądanych.

W oparciu o dyskusję kliniczną przedstawioną w Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (PAR, ang. *Public Assessment Report*³⁶) wskazać, że stosowanie UDCA u dzieci i młodzieży w leczeniu cholestatycznych chorób wątroby, jest bezpieczne, nawet w wysokich dawkach do 45 mg/kg/dzień u wcześniaków, niemowląt i małych dzieci w okresie leczenia do 2 lat. W kilku przypadkach raportowano występowanie biegunki (Bittner 1991³⁷). Jednakże w badaniu Paradis 1992/Paradis 1993³⁸ przeprowadzonym

metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącego leczenia UDCA w dawce 15 mg/kg/dzień, odnotowano 4 przypadki niemowląt (1 z niedoborem α 1-antytrypsyny, 2 z niedrożnością dróg żółciowych, 1 z atreją dróg żółciowych i z zespołem Alagille'a), u których nastąpiło pogorszenie wyników testów czynnościowych wątroby, łagodna biegunka i napięte wodobrzusze, brak apetytu lub świąd, i poprawa po przerwaniu leczenia UDCA. 3 z tych dzieci miało niedrożność dróg żółciowych i było w wieku od 4 do 20 miesięcy – dzieci te mogły mieć prawdopodobnie rozwiniętą marskość wątroby. W badaniu Kardorff 1996³⁹ w trakcie leczenia UDCA raportowano u 3 z 20 dzieci pojawienie się świądu lub jego zwiększenie. Jednakże w badaniu nie podano, jakiego typu i w jakim stadium choroby były te dzieci.

UDCA był stosowany od trzeciego dnia życia, w dodaniu do TPN^{†††}, w dawce zwiększanej w zakresie od 5 do 20 mg/kg/dzień u wcześniaków bez stwierdzonej choroby wątroby (2-gi raport z badania klinicznego^{†††}). Podobnie w badaniu Levine 1999⁴⁰ raportowano stosowanie UDCA w dawkach 15-30 mg/kg/dobę bez żadnych skutków ubocznych u wcześniaków z TPNAC^{§§§}.

Według zebranych danych wykazano, że UDCA jest lekiem bardzo bezpiecznym, nawet w przypadku stosowania u wcześniaków w kilka dni po porodzie. Jednakże należy zwrócić uwagę, że u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych i zaawansowanym stadium choroby wątroby (marskość) stosowanie leku powinno być ostrożne. U takich dzieci byłoby wskazane rozpoczęcie leczenia od małej dawki i uważnie monitorować terapię.

6.2.2 Wyniki dodatkowych dowodów naukowych z długofalowych obserwacji

Dodatkowo, celem umocnienia dowodów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie zestawiono wyniki z długofalowych obserwacji. Wyniki nierandomizowanych badań długofalowych potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa UDCA.

W badaniu Feigelson 1993 z 15 pacjentów leczonych UDCA 1 chory zmarł z powodu niewydolności płuc. Chorych obserwowano przez 2 lata, ale nie podano dokładnego średniego okresu leczenia.


W badaniu Lindblad 1998 podczas 2-letniej obserwacji nie odnotowano zdarzeń niepożądanych u żadnego z 10 pacjentów stosujących UDCA.

U 8 (21%) chorych w badaniu Colombo 1999 (czas trwania terapii UDCA wynosił średnio 61 miesięcy) wystąpiło istotne klinicznie zdarzenie niepożądane. Nie

††† Całkowite żywienie pozajelitowe (ang. *total parenteral nutrition*).

††† CSR (ang. *Clinical Study Report*).

§§§ Cholestaza w żywieniu pozajelitowym (ang. *total parenteral nutrition associated cholestasis*).



rejestrowano jednak zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (poza przypadkiem niepowodzenia leczenia). Nie odnotowano przypadku przerwania leczenia z powodu nietolerancji na lek, ani utraty pacjenta z obserwacji. Zdarzenia niepożądane częściej odnotowywano u pacjentów, u których poziomy enzymów wątrobowych pozostały podwyższone niż u osób, u których się one unormowały lub były w normie od początku badania (46% vs 9% pacjentów).

W badaniu Desmond 2007 (lata 1983-2005) okres obserwacji wynosił średnio 7 lat u wszystkich pacjentów z mukowiscydozą i chorobami wątroby (N=27). 9 pacjentów (33%) zmarło: 6 z powodu powikłań układu oddechowego, 2 z powodu powikłań związanych z płucami i 1 w wypadku drogowym. Nie było przypadku encefalopatii, przeszczepu wątroby lub śmierci związanej z chorobami wątroby. U 22 pacjentów leczonych UDCA nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów stwierdzono świąd związany z rozpoczęciem leczenia UDCA, który jednak ustępował samoistnie podczas dalszej terapii i nie wymagał zmniejszania dawki leku.

Okres obserwacji 43 dorosłych pacjentów (wiek >16 lat) z marskością wątroby leczonych UDCA w badaniu Nash 2008 wynosił średnio 64 miesiące (zakres 24-117). W tym czasie 8 (19%) pacjentów zmarło z powodu chorób układu oddechowego. 1 z nich zmarł po przeszczepie serca i płuc. Żaden inny pacjent z marskością wątroby nie przeszedł zabiegu przeszczepu serca i płuc. Nie stwierdzono istotnego pogorszenia w zakresie czynności płuc.

W nieopublikowanym badaniu zidentyfikowanym na podstawie Publicznego Sprawozdania Oceniającego (PAR, ang. *Public Assessment Report*) do analizy bezpieczeństwa włączono 40 pacjentów stosujących UDCA. W badaniu raportowano dwa zgony. Jeden pacjent zmarł z powodu CF i CFALD, a przyczyna zgonu drugiego pacjenta jest nieznana. Raportowano 4 przypadki ADR (3 przypadki wymiotów i jeden przypadek bólu głowy), wszystkie występujące na początku leczenia UDCA.

7 Ograniczenia


7.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do niniejszej analizy włączono 13 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych. W 11 badaniach chorych randomizowano do grup kwasu ursodeoksycholowego i placebo. W badaniu Papatheodoridis 2002 chorych randomizowano do grup UDCA i kontrolnej (brak stosowania UDCA). W badaniu Vuoristo 1995 chorych randomizowano do grup UDCA, kolchicyny i placebo (w analizie uwzględniono jedynie grupy UDCA i placebo). W badaniu Papatheodoridis 2002 14 chorych (33%) z grupy kontrolnej rozpoczęło stosowanie UDCA po medianie 3,5 (zakres: 2-8) roku po randomizacji (*crossover*) na własne życzenie.

Stosowana w badaniach dawka kwasu ursodeoksycholowego wynosiła od 8,7 do 16 mg/kg m.c. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka dobową kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu objawowym pierwotnej żółciowej marskości wątroby wynosi 12-16 mg/kg m.c. W rzadkich przypadkach, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej kwasu ursodeoksycholowego, a następnie stopniowo zwiększać dawkę aż do uzyskania dawki zalecanej. Ze względu na elastyczność dawkowania oraz możliwość zmniejszenia dawki, do analizy włączono wszystkie badania, niezależnie od stosowanej dawki leku. Takie podejście pozwala na szerszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego. Dodatkowo, z uwagi na przedstawienie dawkowania kwasu ursodeoksycholowego jedynie w postaci mg/d w niektórych publikacjach (Eriksson 1997, Hwang 1993 i Oka 1990), precyzyjne określenie dawki w postaci mg/kg m.c. wymagałoby przyjęcia założeń dotyczących średniej masy ciała chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach, co stanowiłoby dodatkowe ograniczenie analizy.

Włączone badania analizowano niezależnie od okresu obserwacji chorych. Okres obserwacji chorych w badaniach wynosił od 24 tygodni w badaniu Oka 1990 do 7 lat w badaniu Papatheodoridis 2002 (mediana okresu obserwacji w grupie UDCA). W 7 badaniach okres obserwacji wynosił 2 lata. W analizie uwzględniono jedynie randomizowane fazy badań. Dla badań Combes 1995, Hwang 1993 i Lindor 1994 nie uwzględniono przedłużonych obserwacji (odpowiednio: 2-4 lata, mediana 20 mies. i do 8 dodatkowych lat) ze względu na brak randomizacji i grupy kontrolnej (wszyscy chorzy otrzymywali kwas ursodeoksycholowy). W badaniu Hwang 1993 chorzy otrzymywali UDCA lub placebo przez 3 miesiące. Następnie następowała zmiana stosowanego leczenia (*crossover*) na odpowiednio placebo i UDCA. W analizie uwzględniono wyniki z pierwszego okresu badania (3 miesiące, przed *crossover*).

W większości badań analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych



randomizowanych]. W badaniu Leuschner 1989 2 chorych z grupy placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie. W badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994 i Oka 1990 nie podano informacji o liczebności populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT. Liczebność populacji w badaniu Hwang 1993 przyjęto po 6 chorych w grupie UDCA i placebo. W badaniu podano łączną liczbę chorych (12), których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie placebo), albo do grupy placebo (a następnie UDCA). W przypadku braku danych na temat liczebności populacji, w której oceniono dany punkt końcowy obliczano ją w miarę możliwości z innych danych (liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło dane zdarzenie) lub przyjmowano jak dla innych punktów końcowych.

W analizowanych badaniach stosowano różne definicje niepowodzenia leczenia (opis w rozdz. 5.1.3) oraz korzystano z różnych metod oceny stanu histologicznego (opis w rozdz. 5.1.6).

Ze względu na brak podanych wartości liczbowych dotyczących w szczególności parametrów laboratoryjnych w badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989 i Oka 1990, dane te odczytano z wykresów przy pomocy programu GetData Graph Digitizer. W badaniu Eriksson 1997 dla parametrów laboratoryjnych (stężenie bilirubiny, aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, γ -glutamylotransferazy) wykorzystano uśrednione dane dla subpopulacji chorych objawowych i bezobjawowych ze względu na brak danych dla populacji całkowitej (dane odczytane z wykresu).

W przypadku prezentacji wyników dotyczących parametrów laboratoryjnych jedynie w postaci iloczynu górnej granicy normy, wartości obliczano z uwzględnieniem podanej w danej publikacji wartości górnej granicy normy lub, w przypadku braku danych, średniej wartości górnej granicy normy ze wszystkich publikacji, w których je prezentowano (publikacje Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994, Oka 1990, Pares 2000 i Vuoristo 1995).

Brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości błędu standardowego lub 95% przedziału ufności. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej.

W przypadku braku przedstawienia w publikacji zmiany parametru ciągłego z odchyleniem standardowym (błędem standardowym lub 95% przedziałem ufności) w analizie uwzględniono wartość końcową parametru ciągłego z odchyleniem standardowym (błędem standardowym lub 95% przedziałem ufności). Zastosowane podejście jest spójne z prezentowanym w opracowaniu wtórnym Cochrane, w którym analizowano głównie wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.

W niniejszej analizie nie uwzględniono danych oraz randomizowanych badań klinicznych dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, gdyż ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, ich wiarygodność może być obniżona.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

7.2 Mukowiscydoza

Do niniejszej analizy włączono 3 opublikowane randomizowane badania kliniczne, które spełniły kryteria włączenia (część główna opracowania) oraz dowody naukowe o niższej wiarygodności z badań pierwotnie wykluczonych, nieopublikowanych i badań obserwacyjnych z horyzontem obserwacji powyżej 1 roku.

Ograniczeń badań randomizowanych włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania UDCA w mukowiscydozie jest mała liczebność populacji docelowej – łącznie 40 chorych było aktywnie leczonych. Ze względu na niepewność oszacowań związaną z małą liczebnością cena punktów kocowych i wykazanie istotnych statystycznych zależności jest ograniczone. Ograniczenie to należy interpretować w kontekście specyfiki schorzenia jakim jest mukowiscydoza, które ma cechy choroby sierocej.


W żadnym z badań nie oceniano twardych punktów końcowych co wynika z przewlekłego charakteru schorzenia i stosunkowo krótkich okresów obserwacji (6 i 12 miesięcy).

Prezentacja wyników i braki w raportowaniu części ocenianych punktów końcowych nie daje pełnych możliwości przeprowadzenia metaanaliz dla wszystkich punktów końcowych.

Mając na uwadze powyższe ograniczenie analizę uzupełniono o zidentyfikowane badania długofalowe, dane pierwotnie wykluczone z raportu (badanie Lepage 1997 – badanie typu *crossover* z ograniczeniami w prezentacji danych) oraz dane z zidentyfikowanych badań nieopublikowanych.

Specyficznie w badaniu O'Brien 1992 analizowano dawkę wprost zgodną z ChPL (20 mg/kg), w pozostałych badaniach średnia dawka była mniejsza i wyniosła 10-12 mg/kg i 15 mg/kg. Średni wiek był największy w badaniu O'Brien 1992 z zakresem w grupie placebo do 25 lat. W badaniu Colombo 1996 media wyniosła 13,8 lat (zakres od 4 do 22 lat), tym samym badania obejmują populację szerszą niż uwzględniona we wskazaniu rejestracyjne (przedział wieku: 6-18 lat), co jest zgodnie z wnioskowanym rozszerzonym wskazaniem refundacyjnym.

W badaniu Merli 1994 zaburzeń czynności wątroby nie były formalnym kryterium włączenia chorych do badania – 2 z 19 chorych miało biochemiczne wykładniki



uszkodzenia wątroby), ale ze względu na ograniczenia w liczbie dostępnych danych klinicznych badanie zostało włączone do części właściwej opracowania. Dodatkowo w publikacji z badania Merli 1994 prezentowano dane połączone z pierwszego i drugie okresu *crossover*, ale ze względu na zachowanie 1 miesięcznego okresy wymywania, taka prezentacja nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

W badaniu Merli 1994 brak jest informacji o zdarzeń niepożądanych. Przy również ograniczonych danych z pozostałych publikacji, szerszy kontekst bezpieczeństwa przedstawiono w oparciu o dyskusję kliniczną przedstawioną w Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (PAR, ang. *Public Assessment Report*) i dodatkowe dowody naukowe. Mając na uwadze doświadczenia leku, w tym w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, oraz dane z charakterystyki produktu leczniczego, można wnioskować, że brak zwrócenia szczególnej uwagi na aspekty bezpieczeństwa wynikają z ugruntowanej pozycji leku jak terapii bezpiecznej – blisko 20 lat doświadczeń (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatów zawierających UDCA: 27.11.1996 r.)

W odnalezionych opracowaniach wtórnych nie odnaleziono dodatkowych opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, co wskazuje na rzetelność przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

8 Dyskusja

8.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 29.06.2015 r. zidentyfikowano 13 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych (38 publikacji pełnotekstowych). Ze względu na elastyczność dawkowania oraz możliwość zmniejszenia dawki, do analizy włączono wszystkie badania, niezależnie od stosowanej dawki leku. Takie podejście pozwala na szerszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego. Włączone badania analizowano niezależnie od okresu obserwacji chorych.

Badania dotyczące pierwotnej żółciowej marskości wątroby włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA). Jakość badań oceniono średnio na 3,8 pkt. Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji (7 badań), braku szczegółowego opisu zaślepienia (3 badania), braku informacji o zaślepieniu (1 badanie) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (3 badania).

W większości badań analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*, zdefiniowana jako populacja wszystkich chorych randomizowanych). W badaniu Leuschner 1989 2 chorych z grupy placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie. W badaniach Eriksson 1997, Hwang 1993, Lindor 1994 i Oka 1990 nie podano informacji o liczebności populacji, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. W analizie przyjęto liczebność populacji ITT.

Do badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego włączono łącznie 1401 chorych (686 chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym).

Metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych (zgon: RR=0,96 [95%CI: 0,65; 1,42], p=ns; przeszczep wątroby: RR=0,86 [95%CI: 0,56; 1,32], p=ns; zgon lub przeszczep wątroby: RR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns; zgon związany z chorobami wątroby: RR=1,08 [95%CI: 0,65; 1,80], p=ns; zgon niezwiązany z chorobami wątroby: RR=0,76 [95%CI: 0,38; 1,53], p=ns; zgon związany z

chorobami wątroby lub przeszczep wątroby: RR=0,93 [95%CI: 0,66; 1,31], p=ns). Jedynie w badaniu Vuoristo 1995 zgon lub przeszczep wątroby raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej (RR=ns; RD=-0,16 [95%CI: -0,30; -0,02]). Wyniki pozostałych badań były nieistotne statystycznie. 5-letnie i 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby były porównywalne w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: MD=4,25% [95%CI: -7,24; 15,73], p=ns oraz MD=-9,00% [95%CI: -40,14; 22,14], p=ns).

Zgodnie z Rekomendacjami Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczącymi cholestatycznych chorób wątroby z 2013 roku kwas ursodeoksycholowy spowalnia postęp pierwotnej żółciowej marskości wątroby i zwiększa czas do przeszczepienia wątroby, pod warunkiem włączenia leku we wczesnym stadium choroby. Przeprowadzone badania nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, że UDCA zwiększa przeżywalność chorych na PBC. Potencjalnymi przyczynami braku takich dowodów są niewystarczająca liczba osób biorących udział w badaniach, stosowanie zbyt małych dawek UDCA w niektórych badaniach, a przede wszystkim zbyt krótki okres obserwacji chorych. Udokumentowanie wpływu UDCA na czas przeżycia jest szczególnie trudne u chorych z mało zaawansowaną PBC (stadia histopatologiczne 1 lub 2 ze stężeniem bilirubiny <1,4 mg/dl).⁴¹

Do podstawowych objawów pierwotnej żółciowej marskości wątroby można zaliczyć świąd i zmęczenie.⁴² Metaanaliza wyników badań wykazała, że świąd i zmęczenie występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,96 [95%CI: 0,79; 1,17], p=n oraz RR=0,83 [95%CI: 0,50; 1,36], p=ns). Jedynie silne zmęczenie lub świąd raportowane w badaniu Combes 1995 obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,97], p=0,04). W badaniach nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w ocenie świądu i ocenie zmęczenia na koniec badania.

Spośród pozostałych objawów choroby ocenianych w badaniach włączonych do analizy rozwinięcie marskości wątroby, żółtaki, obecność żylaków przełyku i żółtaczkę obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (rozwińnięcie marskości wątroby: RD=-0,43 [95%CI: -0,80; -0,06], p=0,02; żółtaki: RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,01], p=0,04; obecność żylaków przełyku: RR=0,27 [95%CI: 0,11; 0,72], p=0,008; żółtaczką: RR=0,36 [95%CI: 0,14; 0,91], p=0,03). Dodatkowo ocena przebarwień na koniec badania raportowana w badaniu Pares 2000 była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,30 pkt [95%CI: -0,58; -0,02], p=0,04).

Zgodnie z rekomendacjami *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2010 roku dotyczącymi projektowania i punktów końcowych w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnej żółciowej marskości wątroby, włączenie oceny zgonów i przeszczepów wątroby jako pierwszorzędkowych punktów końcowych – pomimo, że

pożądane – jest często niewykonalne z powodu powolnego postępu choroby oraz ograniczonej liczebności chorych biorących udział w badaniach. Markery biochemiczne (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny) mogą stanowić satysfakcjonujące pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych.⁴³ Pomiary biochemiczne można przeliczyć na twarde punkty końcowe, czego przykładem jest model opracowany w Mayo Clinic. Jest to matematyczny model umożliwiający prognozowanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby (opis modelu Mayo w aneksie 11.5).⁵⁴ Stężenie bilirubiny w surowicy stanowi najważniejszy marker przeżycia w pierwotnej żółciowej marskości wątroby.⁴³

Metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej stężenie bilirubiny (MD=-8,95 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -14,93; -2,98], $p=0,003$) oraz istotnie statystycznie mniejsze aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotransferazy (odpowiednio: MD=-342,00 IU/l [95%CI: -424,89; -259,10], $p<0,00001$; MD=-28,59 IU/l [95%CI: -49,21; -7,97], $p=0,007$; MD=-35,40 IU/l [95%CI: -44,42; -26,37], $p<0,00001$; MD=-287,98 IU/l [95%CI: -349,44; -226,51], $p<0,00001$). Zmniejszenie stężenia bilirubiny od wartości początkowej oraz zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotransferazy było także istotnie statystycznie większe w grupie kwasu ursodeoksycholowego (zmiana stężenia bilirubiny: MD=-4,21 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -5,82; -2,61], $p<0,00001$; zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej: MD=-383,13 IU/l [95%CI: -515,26; -251,00], $p<0,00001$; zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej: MD=-27,53 IU/l [95%CI: -49,10; -5,96], $p=0,01$; zmiana aktywności aminotransferazy asparaginianowej: MD=-61,88 IU/l [95%CI: -121,69; -2,07], $p=0,04$; zmiana aktywności γ -glutamylotransferazy: MD=-335,80 IU/l [95%CI: -439,72; -231,87], $p<0,00001$). Dodatkowo, w analizie wykazano, że stosowanie kwasu ursodeoksycholowego związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania podwojenia stężenia bilirubiny oraz wzrostu lub braku zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej (odpowiednio: RR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,51], $p<0,0001$ oraz RR=0,46 [95%CI: 0,25; 0,86], $p=0,01$).

U chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby stwierdza się podwyższone aktywności fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy tzw. wskaźników biochemicznych cholestazy w surowicy krwi. W kolejnym stadium choroby stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, wzrost stężenia bilirubiny, IgM i hipercholesterolemię. Wzrost stężenia bilirubiny w bardziej zaawansowanych stadiach choroby stanowi zły objaw prognostyczny.⁴⁴ Stężenie bilirubiny w surowicy krwi jest najważniejszym wskaźnikiem prognostyczno-rokowniczym u chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby.^{45,46} Narastanie jej stężenia jest sygnałem do przygotowania chorego do kwalifikacji do przeszczepu wątroby.⁴⁴ Średni czas przeżycia

chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat.⁴² Wykazany w analizie korzystny wpływ kwasu ursodeoksycholowego na stężenie bilirubiny oraz aktywności fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy sugeruje zatem poprawę prognozowanego prawdopodobieństwa przeżycia chorych oraz opóźnienie postępu pierwotnej żółciowej marskości wątroby.

Zgodnie z Rekomendacjami Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczącymi cholestatycznych chorób wątroby z 2013 roku UDCA jest w powszechnej opinii lekiem pierwszego wyboru u chorych z PBC. Lek ten ma korzystny wpływ na aktywności ALP i GGTP oraz stężenie cholesterolu i IgM. Ponadto może wywierać korzystny wpływ na obraz histopatologiczny wątroby. Natomiast nie ma dowodów, aby UDCA miał korzystny wpływ na świąd skóry i ogólne osłabienie.⁴¹ Kwas ursodeoksycholowy stosowany jest w celu spowolnienia progresji pierwotnej żółciowej marskości wątroby.⁴²

Rozbieżności liczbowe wyników niniejszej analizy z wynikami prezentowanymi w opracowaniu wtórnym Cochrane⁹ mogą wynikać z braku uwzględnienia w niniejszej analizie danych nieopublikowanych pełnotekstowo oraz z różnic w przyjętych normach parametrów laboratoryjnych. Zgodnie z wynikami włączonych do analizy opracowań wtórnych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy kwasem ursodeoksycholowym i placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego w odniesieniu do liczby zgonów, liczby zgonów lub przeszczepów wątroby, świądu i zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych. Kwas ursodeoksycholowy może jednakże znacznie poprawiać parametry biochemiczne wątroby oraz opóźnić postęp choroby. Wnioski płynące z niniejszej analizy są zatem spójne z wnioskami prezentowanymi w uwzględnionych w analizie opracowaniach wtórnych.

Kwas ursodeoksycholowy w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby został uwzględniony w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku,⁴¹ *European Association for the Study of the Liver* z 2009 roku,⁴⁷ *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2009 roku⁴⁸ i *The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group* z 2014 roku,⁴⁹ a także jest rekomendowany przez *Scottish Medicines Consortium*⁵⁰ i *Haute Autorité de Santé*.⁵¹

8.2 Mukowiscydoza


Dostępne dowody naukowe na temat skuteczności stosowania kwasu ursodeoksycholowego są zbyt słabe, aby wyciągnąć z nich jednoznaczne wnioski. Zgodnie z zebranymi wytycznymi (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) dotyczącymi leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą nie ma terapii o jednoznacznie udowodnionej długoterminowej skuteczności leczenia CFALD. Kwas ursodeoksycholowy jest jedynym zalecanym lekiem u pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą. Usprawnia on przepływ żółci,

zastępuje potencjalnie toksyczne endogenne kwasy żółciowe, wykazuje działanie cytoprotekcyjne i prawdopodobnie stymuluje sekrecję wodorowęglanów w drogach żółciowych.⁵²

Zgodnie z wytycznymi *European Association for the Study of the Liver* zaadaptowanymi przez Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w 2013 r. UDCA w dawce 20-30 mg/kg/d poprawia wyniki wątrobowych badań laboratoryjnych i wskaźniki histopatologiczne u chorych z mukowiscydozą. W badaniu Smith 2004⁵³ wykazano, że u pacjentów z CFALD stężenie endogennego kwasu ursodeoksycholowego było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów z mukowiscydozą, u których nie rozwinęła się choroba wątroby, co potwierdza protekcyjną funkcję UDCA.⁵²

Pozostałe zalecenia dla pacjentów z CFALD (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) opierają się na zmianie diety i stosowaniu preparatów witaminowych, co może być niewystarczające u wielu chorych. W przypadku schyłkowej niewydolności wątroby należy rozważyć przeszczep wątroby, jednak wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań zdrowotnych u chorego. Z powodu braku skutecznej i bezpiecznej terapii alternatywnej oraz wielu pozytywnych rekomendacji dotyczących leczenia kwasem ursodeoksycholowym chorych z CFALD, stosowanie UDCA w tej grupie chorych jest uzasadnione.

Pomimo braku jednoznacznych przesłanek co skuteczności leku ocenianej w ramach randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, doniesienia z długofalowych obserwacyjnych badań klinicznych u pacjentów z chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą (patrz rozdz. 6.1.3) oraz przedstawione dodatkowe dane kliniczne stanowią dowód, że długotrwałe stosowanie UDCA może hamować lub nawet odwracać rozwój zmian wątrobowych, szczególnie w przypadku wczesnego rozpoczęcia leczenia. Stosowanie UDCA w wieloletniej obserwacji skutkowało poprawą wyników związanych z czynnością wątroby względem wartości początkowych, prowadząc do normalizacji poziomów enzymów wątrobowych u większości pacjentów. Obserwowano również zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego i zatrzymanie progresji uszkodzenia tkanek wątroby oraz dróg żółciowych. W przypadku zastosowania leczenia we wczesnym stadium choroby rejestrowano nawet odwrócenie zmian. Odnotowano także poprawę w zakresie objawów związanych z wątrobą i drogami żółciowymi, tj. świąd zmęczenie i ból w prawym górnym kwadrancie brzucha. Wiarygodność przedstawionych dowodów naukowych nie jest najwyższa, ale należy zaznaczyć, że przytoczone badania były prowadzone w długoletnim horyzoncie czasowym (okres obserwacji od 2 do ponad 10 lat), a liczebność analizowanej populacji była większa niż w badaniach RCT włączonych do analizy (ponad 320 chorych w badaniach długofalowych stosowało UDCA). Ponadto do badań tych włączano chorych o różnych stopniach zaawansowania chorób wątroby oraz chorych bez ograniczeń wiekowych. Nie przeprowadzono jak dotąd długofalowych badań RCT w CFALD. Brak jest obecnie innego leczenia zalecanego w tym schorzeniu, a długotrwałe pozbawienie pacjentów



jedynej dostępnej opcji terapeutycznej, powszechnie uważanej za skuteczną, wzbudzałoby wątpliwości natury etycznej.

9 Wyniki końcowe

9.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 13 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego w pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo, na podstawie 13 randomizowanych badań klinicznych wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**
 - metaanaliza wyników badań wykazała brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych (zgon: RR=0,96 [95%CI: 0,65; 1,42], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNT=na; przeszczep wątroby: RR=0,86 [95%CI: 0,56; 1,32], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns; NNT=na; zgon lub przeszczep wątroby: RR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby: RR=1,08 [95%CI: 0,65; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,02; 0,03], p=ns; NNT=na; zgon niezwiązany z chorobami wątroby: RR=0,76 [95%CI: 0,38; 1,53], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns; NNT=na; zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby: RR=0,93 [95%CI: 0,66; 1,31], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; NNT=na);
 - przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby oceniane w badaniu Papatheodoridis 2002 było lepsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,81 [95%CI: 0,50; 1,31], p=ns; RD=-0,09 [95%CI: -0,30; 0,12], p=ns; HHT=na);
 - 5-letnie i 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby było porównywalne w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: MD=4,25% [95%CI: -7,24; 15,73], p=ns oraz MD=-9,00% [95%CI: -40,14; 22,14], p=ns);
 - w badaniu Pares 2000 stopień przestrzegania zaleceń (ang. *compliance*) był zbliżony w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej

(RR=1,02 [95%CI: 0,94; 1,10], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,09], p=ns; NNT=na);

- metaanaliza wyników badań wykazała, że **niepowodzenie leczenia** (niezależnie od definicji stosowanej w badaniach) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,72 [95%CI: 0,58; 0,88], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,22; 0,03], p=ns; NNT=na);
- **brak zmian oceny objawów choroby** w badaniu Eriksson 1997 występował istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,55 [95%CI: 0,38; 0,79], p=0,001; RD=-0,31 [95%CI: -0,49; -0,14], p=0,0004; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 8]), natomiast **poprawa oceny objawów choroby** – istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=2,72 [95%CI: 1,52; 4,85], p=0,0007; RD=0,34 [95%CI: 0,17; 0,50], p<0,0001, NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 6]). Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości pogorszenia objawów choroby (RR=0,78 [95%CI: 0,25; 2,41], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,13; 0,08], p=ns; NNT=na);
- w badaniu Leuschner 1989 subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 miesięcy po przerwaniu występowało z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=1,60 [95%CI: 0,75; 3,42], p=ns; RD=0,30 [95%CI: -0,13; 0,73], p=ns; NNT=na);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że świąd i zmęczenie występowały częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: RR=0,96 [95%CI: 0,79; 1,17], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,07; 0,05], p=ns; NNT=na oraz RR=0,83 [95%CI: 0,50; 1,36], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,26; 0,11], p=ns; NNT=na);
- **silne zmęczenie lub świąd** raportowane w badaniu Combes 1995 występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,97], p=0,04; RD=-0,14 [95%CI: -0,27; -0,01], p=0,03; NNT_{2 lata}=8 [95%CI: 4; 85]);
- pogorszenie, brak zmian i poprawa oceny zarówno świądu, jak i zmęczenia występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (pogorszenie stopnia świądu: RR=0,72 [95%CI: 0,39; 1,35], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,15; 0,05], p=ns, NNT=na; brak zmian stopnia świądu: RR=1,06 [95%CI: 0,79; 1,43], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,13; 0,21], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia świądu: RR=1,43 [95%CI: 0,80; 2,56], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,04; 0,19], p=ns; NNT=na; pogorszenie stopnia zmęczenia: RR=0,88 [95%CI: 0,46; 1,66], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,18; 0,12], p=ns; NNT=na; brak zmian stopnia zmęczenia:

- RR=0,99 [95%CI: 0,69; 1,45], p=ns; RD=-0,00 [95%CI: -0,17; 0,17], p=ns; NNT=na; poprawa stopnia zmęczenia: RR=1,06 [95%CI: 0,62; 1,79], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,18], p=ns; NNT=na);
- znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu raportowane w badaniu Lindor 1994 występowało z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=0,83 [95%CI: 0,12; 5,71], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,08; 0,06], p=ns; NNT=na);
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie świądu i ocenie zmęczenia na koniec badania (ocena świądu na koniec badania: MD=-0,14 pkt [95%CI: -0,39; 0,12], p=ns; ocena zmęczenia na koniec badania: MD=-0,20 pkt [95%CI: -0,48; 0,08], p=ns);
 - **rozwinięcie marskości wątroby, żółtaki, obecność żylaków przełyku i żółtaczkę** obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (rozwinięcie marskości wątroby: RR=0,25 [95%CI: 0,04; 1,62], p=ns; RD=-0,43 [95%CI: -0,80; -0,06], p=0,02; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 17]; żółtaki: RR=0,23 [95%CI: 0,05; 1,05], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,01], p=0,04; NNT_{6 mies.}=11 [95%CI: 6; 159]; obecność żylaków przełyku: RR=0,27 [95%CI: 0,11; 0,72], p=0,008; RD=-0,42 [95%CI: -0,67; -0,18], p=0,0007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 6]; żółtaczkę: RR=0,36 [95%CI: 0,14; 0,91], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,26; 0,16], p=ns; NNT=na);
 - pozostałe raportowane w badaniach objawy choroby (postać jawna choroby; dekompensacja marskości wątroby; hepatomegalia; splenomegalia; przebarwienia skóry; wodobrzusze; encefalopatia; krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego; rozwój żylaków; krwawienia z żylaków, wodobrzusze i/lub encefalopatia; eskalacja żylaków; pęknięcie żylaków przełyku; uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego) występowały z porównywalną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej;
 - **ocena przebarwień na koniec badania** raportowana w badaniu Pares 2000 była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,30 pkt [95%CI: -0,58; -0,02], p=0,04);
 - nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w ocenie żółtaków na koniec badania w badaniu Pares 2000 (MD=-0,20 pkt [95%CI: -0,48; 0,08], p=ns) oraz w zmianie oceny samopoczucia od wartości początkowych w badaniu Turner 1994 (MD=-11,00 pkt [95%CI: -43,25; 21,25], p=ns);
 - występowanie zapalenia stawów, zespołu Sjögrena, zespołu Raynauda i zespołu CSRT**** w badaniu Poupon 1991 raportowano ze zbliżoną

**** główne objawy: zwapnienia w obrębie tkanek miękkich, objaw Raynauda, stwardnienia w obrębie palców rąk, teleangiektazje.

częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (zapalenie stawów: RR=1,48 [95%CI: 0,65; 3,36], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,07; 0,19], p=ns; NNT=na; zespół Sjögrena: RR=0,62 [95%CI: 0,33; 1,16], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,27; 0,03], p=ns; NNT=na; zespół Raynauda: RR=1,57 [95%CI: 0,59; 4,16], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,06; 0,16], p=ns, NNT=na; zespół CRST: RR=1,00 [95%CI: 0,21; 4,76], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNT=na);

- częstość pojawienia się zapalenia stawów, zespołu Sicca^{tttt} i zespołu Raynauda w badaniu Lindor 1994 była porównywalna w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (zapalenie stawów: RR=1,55 [95%CI: 0,47; 5,07], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,05; 0,11], p=ns; NNT=na; zespół Sicca: RR=1,11 [95%CI: 0,56; 2,20], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,11; 0,14], p=ns; NNT=na; zespół Raynauda: RR=0,89 [95%CI: 0,18; 4,25], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNT=na). **Pojawienie się zapalenia tarczycy** (choroba Hashimoto) raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (RR=0,15 [95%CI: 0,02; 1,20], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,003], p=0,04; NNT_{2 lata}=14 [95%CI: 7; 334]);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że pogorszenie stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowało z mniejszą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=0,94 [95%CI: 0,72; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,16; 0,09], p=ns; NNT=na). **Pogorszenie stanu histologicznego ocenianego w skali 0-18** raportowane w badaniu Poupon 1991 występowało istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,77], p=0,005; RD=-0,29 [95%CI: -0,47; -0,11], p=0,02; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 10]);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że poprawa stanu histologicznego ocenianego w skali I-IV występowała z większą częstością w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (RR=2,02 [95%CI: 0,91; 4,48], p=ns; RD=0,23 [95%CI: -0,15; 0,62], p=ns; NNT=na). **Poprawa stanu histologicznego ocenianego w skali 0-18** raportowana w badaniu Poupon 1991 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (RR=1,94 [95%CI: 1,15; 3,26], p=0,01; RD=0,27 [95%CI: 0,08; 0,46], p=0,005; NNT_{2 lata}=4 [95%CI: 3; 13]);

^{tttt} zespół Sicca jest zespołem typowych objawów w zespole Sjögrena.

- nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstościami raportowania braku zmian stanu histologicznego w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (RR=0,95 [95%CI: 0,68; 1,32], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,15; 0,11], p=ns; NNT=na). Progresję histologiczną o 2 stopnie oraz osiągnięcie IV stopnia zaawansowania klinicznego raportowano ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (odpowiednio: RR=1,00 [95%CI: 0,32; 3,08], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,11], p=ns; NNT=na oraz RR=1,16 [95%CI: 0,81; 1,67], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,15; 0,36], p=ns; NNT=na);
- **ocena histologiczna w skali 0-18 na koniec badania** raportowana w badaniu Poupon 1991 była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-1,90 pkt [95%CI: -3,55; -0,25], p=0,02). Metaanaliza wyników badań wykazała, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie stopnia zaawansowania histologicznego na koniec badania w skali I-IV (MD=-0,27 pkt [95%CI -0,80; 0,26], p=ns);
- **podwojenie stężenia bilirubiny oraz wzrost lub brak zmian stężenia bilirubiny względem wartości początkowej** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (odpowiednio: RR=0,26 [95%CI: 0,14; 0,51], p<0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,30; -0,12], p<0,00001; NNT_{2 lata}=5 [95%CI: 4; 9] oraz RR=0,46 [95%CI: 0,25; 0,86], p=0,01; RD=-0,35 [95%CI: -0,61; -0,10], p=0,007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 11]);
- **zmniejszenie stężenia bilirubiny względem wartości początkowej** raportowane w badaniu Vuoristo 1995 oraz **poziom aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej w normie**, a także **poziom γ -glutamylotransferazy w normie** raportowane w badaniu Oka 1990 występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: RR=2,01 [95%CI: 1,10; 3,69], p=0,02; RD=0,35 [95%CI: 0,10; 0,61], p=0,007; NNT_{2 lata}=3 [95%CI: 2; 11]; RR=24,00 [95%CI: 1,50; 384,18], p=0,02; RD=0,50 [95%CI: 0,29; 0,71], p<0,00001; NNT_{24 tyg.}=2 [95%CI: 2; 4] oraz RR=11,48 [95%CI: 0,67; 196,07], p=ns; RD=0,23 [95%CI: 0,04; 0,41], p=0,02; NNT_{24 tyg.}=5 [95%CI: 3; 23]);
- **poziom fosfatazy alkalicznej w normie**, stężenie bilirubiny <20 $\mu\text{mol/l}$, dodatnie przeciwciała mitochondrialne, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe oraz dodatnie przeciwciała przeciw mięśniom gładkim raportowano ze zbliżonymi częstościami w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (poziom fosfatazy alkalicznej w normie: RD=0,00 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns; NNT=na; stężenie bilirubiny <20 $\mu\text{mol/l}$: RR=1,25 [95%CI: 0,89; 1,76], p=ns; RD=0,15 [95%CI: -0,07; 0,38], p=ns; NNT=na; dodatnie przeciwciała mitochondrialne: RR=0,93 [95%CI:

0,81; 1,06], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,17; 0,05], p=ns; NNT=na; dodatkowo przeciwciała przeciwjądrowe: RR=0,84 [95%CI: 0,58; 1,21], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,20; 0,07], p=ns; NNT=na; dodatkowo przeciwciała przeciw mięśniom gładkim: RR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,81], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,07; 0,06], p=ns; NNT=na);

- metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie bilirubiny** oraz istotnie statystycznie mniejsze **aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ -glutamylotransferazy** (stężenie bilirubiny: MD=-8,95 μ mol/l [95%CI: -14,93; -2,98], p=0,003; aktywność fosfatazy alkalicznej: MD=-342,00 IU/l [95%CI: -424,89; -259,10], p<0,00001; aktywność aminotransferazy alaninowej: MD=-28,59 IU/l [95%CI: -49,21; -7,97], p=0,007; aktywność aminotransferazy asparaginianowej: MD=-35,40 IU/l [95%CI: -44,42; -26,37], p<0,00001; aktywność γ -glutamylotransferazy: MD=-287,98 IU/l [95%CI: -349,44; -226,51], p<0,00001);
- w badaniu Leuschner 1989 aktywność dehydrogenazy glutaminianowej była zbliżona na koniec badania w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (MD=-1,00 IU/l [95%CI: -7,68; 5,68], p=ns);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie kontrolnej **stężenie cholesterolu** (MD=-0,54 mmol/l [95%CI: -0,85; -0,23], p=0,0006);
- **stężenia przeciwciał mitochondrialnych, immunoglobulin M i peptydu prokolagenu typu III** na koniec badania były istotnie statystycznie mniejsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (stężenie przeciwciał mitochondrialnych: MD=-970,00 1:miano [95%CI: -1618,87; -321,13], p=0,003; stężenie immunoglobulin M: MD=-1,65 g/l [95%CI: -2,37; -0,93], p<0,00001; stężenie peptydu prokolagenu typu III: MD=-4,50 ng/ml [95%CI: -8,65; -0,35], p=0,03);
- **złożony indeks biochemiczny** (średnia ważona zmian w surowicy bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ -glutamylotransferazy i aminotransferazy asparaginianowej ocenianych jako stosunek do wartości wyjściowych) oceniany w badaniu Battezzati 1993 był istotnie statystycznie niższy w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,20 [95%CI: -0,31; -0,09], p=0,0002);
- pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu cholesterolu HDL, cholesterolu LDL, trójglicerydów, albumin, prealbumin, immunoglobulin G i A, gamma globulin, hemoglobiny, płytek krwi, karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I, karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu

- I i aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III, a także wartościami wskaźników protrombinowego i trombinowego na koniec badania (stężenie cholesterolu HDL: MD=-0,02 mmol/l [95%CI: -0,31; 0,28], p=ns; stężenie cholesterolu LDL: MD=-0,40 mmol/l [95%CI: -1,40; 0,60], p=ns; stężenie trójglicerydów: MD=0,00 mmol/l [95%CI: -0,35; 0,35], p=ns; stężenie albumin: MD=0,32 g/l [95%CI: -0,51; 1,15], p=ns; stężenie prealbumin: MD=0,00 g/l [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns; stężenie immunoglobulin G: MD=-1,15 g/l [95%CI: -2,51; 0,20], p=ns; stężenie immunoglobulin A: MD=0,11 g/l [95%CI: -0,31; 0,52] p=ns; stężenie gamma globulin: MD=-11,32 g/l [95%CI: -31 41; 8,77], p=ns; stężenie hemoglobiny: MD=0,20 g/dl [95%CI: -0,08; 0,48], p=ns; stężenie płytek krwi: MD=14,00 x10⁹/l [95%CI: -9,60; 37,60], p=ns; stężenie karboksyterminalnego telopeptydu prokolagenu typu I: MD=-0,10 mmol/l [95%CI: -1,27; 1,07], p=ns; stężenie karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I: MD= -2,00 mmol/l [95%CI: -37,07; 33,07], p=ns; stężenie aminoterminalnego propeptydu prokolagenu typu III: MD=-1,10 mmol/l [95%CI: -4,50; 2,30], p=ns; wartość wskaźnika protrombinowego: MD=1,17% [95%CI: -1,16; 3,51], p=ns; wartość wskaźnika trombinowego: MD=-10,00% [95%CI: -26,32; 6,32], p=ns);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie kontrolnej **zmniejszenie stężenia bilirubiny** od wartości początkowej oraz istotnie statystycznie większe **zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i γ-glutamylotransferazy** od wartości początkowych (zmiana stężenia bilirubiny: MD=-4,21 μmol/l [95%CI: -5,82; -2,61], p<0,00001; zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej: MD=-383,13 IU/l [95%CI: -515,26; -251,00], p<0,00001; zmiana aktywności aminotransferazy alaninowej: MD=-27,53 IU/l [95%CI: -49,10; -5,96], p=0,01; zmiana aktywności aminotransferazy asparaginianowej: MD=-61,88 IU/l [95%CI: -121,69; -2,07], p=0,04; zmiana aktywności γ-glutamylotransferazy: MD=-335,80 IU/l [95%CI: -439,72; -231,87], p<0,00001);
 - **zmniejszenie stężenia cholesterolu** od wartości początkowej było istotnie statystycznie większe w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-1,55 mmol/l [95%CI: -2,17; -0,93], p<0,00001);
 - pomiędzy grupami kwasu deoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmianach stężeń cholesterolu HDL, trójglicerydów, albumin oraz immunoglobulin G i M od wartości początkowych (zmiana stężenia cholesterolu HDL: MD=0,02 mmol/l [95%CI: -0,24; 0,28], p=ns; zmiana stężenia trójglicerydów: MD=12,41 mg/dl [95%CI: -12,88; 37,70], p=ns; zmiana stężenia albumin: MD=-1,52

g/l [95%CI: -6,33; 3,29], p=ns; zmiana stężenia immunoglobulin G: MD=-0,70 g/l [95%CI: -4,06; 2,66], p=ns; zmiana stężenia immunoglobulin M: MD=0,30 g/l [95%CI: -0,84; 1,44], p=ns). Zmiana wskaźnika protrombinowego była porównywalna w obu analizowanych grupach (MD=0,00% [95%CI: -6,94; 6,94], p=ns);

- metaanaliza wyników badań wykazała, że **ocena ryzyka w skali Mayo** na koniec badania była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,25 pkt [95%CI: -0,48; -0,02], p=0,03);
- **zmiana oceny ryzyka w skali Mayo** od wartości początkowych raportowana w badaniu Lindor 1994 była istotnie statystycznie większa w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,63 pkt [95%CI: -0,87; -0,39], p<0,00001);
- w badaniu Heathcote 1994 **pogorszenie zwyrodnienia balonowatego i pogorszenie deficytu dróg żółciowych** obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie kwasu ursodeoksycholowego (odpowiednio: RR=0,50 [95%CI: 0,31; 0,81], p=0,005; RD=-0,17 [95%CI: -0,28; -0,06], p=0,03; NNT_{2 lata}=6 [95%CI: 6; 18] oraz RR=0,65 [95%CI: 0,46; 0,92], p=0,01; RD=-0,16 [95%CI: -0,29; -0,04], p=0,01; NNT_{2 lata}=7 [95%CI: 4; 28]). **Brak zmian zwyrodnienia balonowatego** występował istotnie statystycznie częściej w grupie kwasu ursodeoksycholowego (RR=1,25 [95%CI: 1,03; 1,52], p=0,03; RD=0,14 [95%CI: 0,02; 0,27], p=0,02; NNT_{2 lata}=7 [95%CI: 4; 51]);
- dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy histologicznej w badaniu Heathcote 1994 (ocena zwłóknienia, zapalenia żyły wrotnej, zapalenia zrazików, zwyrodnienia balonowatego, proliferacji przewodników i deficytu dróg żółciowych) nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną;
- w badaniu Pares 2000 **ocena martwicy kęsowej** na koniec badania była istotnie statystycznie lepsza w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=-0,56 pkt [95%CI: -0,98; -0,14], p=0,009). **Ocena deficytu dróg żółciowych** (iloraz liczby dróg żółciowych i żył wrotnych) na koniec badania była istotnie statystycznie większa w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (MD=0,23 pkt [95%CI: 0,10; 0,36], p=0,0003);
- dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy histologicznej w badaniu Pares 2000 (ocena zapalenia żyły wrotnej, martwicy płacikowej, proliferacji przewodników i cholestazy na koniec badania) nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną;

- w badaniu Eriksson 1997 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną w zmianach od wartości początkowych oceny zapalenia żyły wrotnej, rozlania, martwicy kęsowej, proliferacji dróg żółciowych oraz zwłóknienia żyły wrotnej (zmiana oceny zapalenia żyły wrotnej: RR=-0,11 pkt [95%CI: -0,26; 0,04], p=ns; zmiana oceny rozlania: RR=-0,06 pkt [95%CI: -0,20; 0,08], p=ns; zmiana oceny martwicy kęsowej: RR=-0,04 pkt [95%CI: -0,13; 0,05], p=ns; zmiana oceny proliferacji dróg żółciowych: RR=-0,04 pkt [95%CI: -0,20; 0,12], p=ns; zmiana oceny zwłóknienia żyły wrotnej: RR=0,06 pkt [95%CI: -0,19; 0,31], p=ns);
- metaanaliza wyników badań wykazała, że na koniec badania w grupie kwasu ursodeoksycholowego obserwowano istotnie statystycznie większe **stężenie UDCA w surowicy** i większy **udział UDCA w kwasach żółciowych** niż w grupie kontrolnej (stężenie UDCA w surowicy: MD=15,10 μ mol/l [95%CI: 10,48; 19,72], p<0,00001; udział UDCA w kwasach żółciowych: MD=40,61% [95%CI: 32,24; 48,97], p<0,00001). **Stężenie kwasu cholowego i stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy** (endogennych kwasów żółciowych) oraz **udział kwasu cholowego i udział kwasu chenodeoksycholowego w kwasach żółciowych** na koniec badania były istotnie statystycznie mniejsze w grupie kwasu ursodeoksycholowego niż w grupie kontrolnej (stężenie kwasu cholowego w surowicy: MD=-4,02 μ mol/l [95%CI: -7,00; -1,04], p=0,008; stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy: MD=-2,95 μ mol/l [95%CI: -5,74; -0,15], p=0,04; udział kwasu cholowego w kwasach żółciowych: MD=-25,70% [95%CI: -30,15; -21,26], p<0,00001; udział kwasu chenodeoksycholowego w kwasach żółciowych: MD=-10,16% [95%CI: -13,10; -7,23], p<0,00001);
- w badaniu Combes 1995 **udział niezidentyfikowanych substancji w kwasach żółciowych** na koniec badania był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym niż w grupie kontrolnej (MD=-1,80% [95%CI: -2,92; -0,68], p=0,02). Ponadto w grupie kwasu ursodeoksycholowego większa **część kwasu cholowego, kwasu chenodeoksycholowego oraz kwasu lithocholowego** była **sprzężona z glicyną** niż w grupie kontrolnej (% sprzężenia kwasu cholowego z glicyną: 17,00 [95%CI: 12,99; 21,01], p<0,00001; % sprzężenia kwasu chenodeoksycholowego z glicyną: 17,00 [95%CI: 12,40; 21,60], p<0,00001; % sprzężenia kwasu lithocholowego z glicyną: 15,00 [95%CI: 8,84; 21,16] p<0,00001);
- pomiędzy grupami kwasu ursodeoksycholowego i kontrolną nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stężeniu kwasów deoksycholowego i lithocholowego w surowicy, stężeniu kwasów żółciowych w surowicy, stężeniu kwasów żółciowych w surowicy z

pominięciem kwasu ursodeoksycholowego, a także w udziale kwasów deoksycholowego, lithocholowego i sulfolithocholowego w kwasach żółciowych na koniec badania (stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy: MD=0,06 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -0,46; 0,57], p=ns; stężenie kwasu lithocholowego w surowicy: MD=0,16 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -0,20; 0,52], p=ns; stężenie kwasów żółciowych w surowicy: MD=4,71 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI: -4,97; 14,40], p=ns; stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA: MD=-10,24 [95%CI: -24,05; 3,57], p= ns; udział kwasu deoksycholowego w kwasach żółciowych: -0,49 [95%CI: -2,61; 1,63], p=ns; udział kwasu lithocholowego w kwasach żółciowych: MD=0,22 [95%CI: -0,02; 0,46], p=ns, udział kwasu sulfolithocholowego w kwasach żółciowych: MD=0,30 [95%CI: -0,08; 0,68], p=ns);

- **dla analizy bezpieczeństwa:**

- metaanaliza wyników badań wykazała, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane, jak i inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupach kwasu ursodeoksycholowego i kontrolnej (ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=8,41 [95%CI: 0,46; 152,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,002; 0,04], p=ns; NNH=na; inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,04 [95%CI: 0,50; 2,17], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,03; 0,03], p=ns; NNH=na).

We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy kwasem ursodeoksycholowym i placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego w odniesieniu do liczby zgonów, liczby zgonów lub przeszczepów wątroby, świądu i zmęczenia oraz zdarzeń niepożądanych. Kwas ursodeoksycholowy może jednakże znacznie poprawiać parametry biochemiczne wątroby oraz opóźnić postęp choroby.

9.2 Mukowiscydoza

Do dnia 29 czerwca 2015 r. zidentyfikowano 3 opublikowane pełnotekstowo randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu ursodeoksycholowego zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, w porównaniu z brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub ze stosowaniem placebo, na podstawie 3 randomizowanych badań klinicznych wykazała:

- **dla analizy skuteczności:**

- w badaniu Colombo 1996 w rocznym horyzoncie obserwacji raportowano istotnie różnice w zmianie oceny klinicznej wg skali wg Shwachmana

i Kulczyckiego: w grupie leczonej UCDA nie obserwowano pogorszenia stanu chorych, w grupie kontrolnej ocena na koniec badania była niższa o 3 punkty (pogorszenie stanu) – MD=3,00 pkt. [95%CI: 0,32; 5,68]; p=0,0371.

- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych parametrów antropometrycznych: masa ciała, % wzrost masy ciała, percentyl masy ciała, grubość fałdu podłopatkowego, grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia, obwód mięśni ramienia.
- zmiana stężenia prealbumin była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych placebo niż w grupie UDCA – MD=-19,00 mg/dl [95%CI: -34,81; -3,19]; p=0,0263.
- zwiększenie stężenia kwasu ursodeoksycholowego (MD=5,30 $\mu\text{mol/l}$ [95%CI:1,90; 8,70], p=0,0051) oraz stężenie kwasu ursodeoksycholowego na koniec okresu obserwacji (MD=1,00 $\mu\text{mol/l}$ [0,94; 1,06], p<0,0001) było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych UDCA.
- **dla analizy bezpieczeństwa:**
 - w badaniu Colombo 1996 nie raportowana ciężkich zdarzeń niepożądanych trakcie 12 miesięcznej obserwacji. Biegunkę i/lub przejściowy ból brzucha raportowano u 2 chorych leczonych UDCA i placebo. U 1 chorego w grupie w grupie UDCA raportowano gorączkę i ból brzucha, które nie wymagały leczenia ani zmiany schematu leczenia;
 - w badaniu O'Brien 1992 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w trakcie obserwacji;
 - w publikacji badania Merli 1994 nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa UDCA.
- **dotatkowe dowody naukowe:**
 - w 2 badaniach (2-letnich) w których oceniano budowę histologiczną wątroby wykazano poprawę obrazu histologicznego, z wnioskami wskazującymi na większe korzyści ze stosowania UDCA u chorych i których leczenie zastosowano we wstępnej fazie choroby;
 - w długofalowym badaniu obserwacyjnym z 10-letnim okresem obserwacji w grupie 70 z CFLD wykazało poprawę obrazu ultrasonograficznego wątroby;
 - we wszystkich długofalowych badaniach obserwacyjnych obserwowano normalizację lub istotny statystycznie spadek aktywności enzymów wątrobowych;
 - w ramach analizy wszystkich dodatkowych dowodów naukowych włączonych do analizy (tj. badaniach z randomizacją oraz badaniach długofalowych) nie zidentyfikowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby wpływać na ryzyko stosowania UDCA – zgodnie z wnioskami autorów publikacji leczenie było dobrze tolerowane.

10 Wnioski

10.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby, w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego, oceniano na podstawie 13 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych (38 publikacji pełnotekstowych).

Jakość badań randomizowanych została uznana za umiarkowanie wysoką (3,8 pkt). Krytyczna ocena badań wynikała z braku szczegółowego opisu metod randomizacji (7 badań), braku szczegółowego opisu zaślepienia (3 badania), braku informacji o zaślepieniu (1 badanie) i braku szczegółowego opisu chorych, którzy nie ukończyli badania (3 badania). Za podwyższeniem jakości dowodów przemawia liczna populacja chorych (1 401 chorych włączonych do badań, w tym 686 chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym).

Wykazano brak istotnego statystycznie wpływu kwasu ursodeoksycholowego na częstości występowania zgonów i przeszczepu wątroby pomimo wykazanych przewag numerycznych dla większości ocenianych punktów końcowych. Potencjalnymi przyczynami braku osiągnięcia istotności statystycznej są: niewystarczająca liczba osób biorących udział w badaniach, stosowanie zbyt małych dawek kwasu ursodeoksycholowego w niektórych badaniach, a przede wszystkim zbyt krótki okres obserwacji chorych.

Zgodnie z rekomendacjami *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2010 roku dotyczącymi projektowania i punktów końcowych w badaniach klinicznych dotyczących pierwotnej żółciowej marskości wątroby, włączenie oceny zgonów i przeszczepów wątroby jako pierwszorzędowych punktów końcowych – pomimo, że pożądane – jest często niewykonalne z powodu powolnego postępu choroby oraz ograniczonej liczebności chorych biorących udział w badaniach. Markery biochemiczne (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny) mogą stanowić satysfakcjonujące pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych. Wykazany w analizie korzystny wpływ kwasu ursodeoksycholowego na stężenie bilirubiny oraz aktywności fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy sugeruje poprawę prognozowanego prawdopodobieństwa przeżycia chorych (ze względu na fakt, że stężenie bilirubiny w surowicy stanowi najważniejszy marker przeżycia) oraz opóźnienie postępu choroby (postęp choroby związany jest z wyraźnym wzrostem aktywności enzymów cholestatycznych i wzrostem stężenia bilirubiny).

Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego nie jest związane ze wzrostem częstości występowania ciężkich i innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.

Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem terapii, wskazując na kwas ursodeoksycholowy jako na technologię bardziej skuteczną niż brak stosowania kwasu ursodeoksycholowego lub stosowanie placebo.

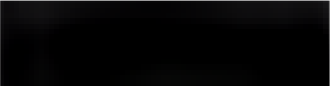
Dostęp do leczenia kwasem ursodeoksycholowym umożliwi dostęp do terapii uwzględnionej w wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 roku, *European Association for the Study of the Liver* z 2009 roku, *American Association for the Study of Liver Diseases* z 2009 roku i *The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group* z 2014 roku, a także rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*.

10.2 Mukowiscydoza

Skuteczność i bezpieczeństwo kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, w porównaniu z placebo lub brakiem stosowania kwasu ursodeoksycholowego, oceniano na podstawie 3 opublikowanych pełnotekstowo randomizowanych badań klinicznych. Jakość badań randomizowanych została uznana za 2,7 pkt. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych (populacja pediatryczna) i stosunkowo krótki okres obserwacji uwzględniono również dodatkowe dowody naukowe w postaci długofalowych badań obserwacyjnych i danych nieopublikowanych. Przy czym należy podkreślić, że pomimo ich mniejszej wiarygodności, stanowią one istotne uzupełnienie badań randomizowanych włączonych do części głównej analizy, tym bardziej, że obejmują punkty końcowe, które nie były oceniane w głównych badaniach klinicznych (m.in. obraz histologiczny oceniany biopsją wątroby przed i po leczeniu UDCA).

Na podstawie dostępnych danych klinicznych, w tym danych nieopublikowanych oraz danych z długoletniego stosowania kwasu ursodeoksycholowego u osób z zaburzeniami dotyczącymi wątroby i dróg żółciowych w przebiegu mukowiscydozy można wnioskować, że leczenie może zmniejszać progresję uszkodzenia tkanek, szczególnie we wczesnej fazie choroby. Stosowanie UDCA może również powodować poprawę parametrów funkcyjnych wątroby przy czym wpływ na twarde punkty końcowe takich jak zgon czy konieczność przeszczepu wątroby nie jest możliwy do oceny ze względu na brak danych. Należy zwrócić uwagę, że wnioskowanie o korzyściach klinicznych leczenia UDCA wyłącznie na podstawie 3 badań włączonych do części głównej opracowania jest bardzo ograniczone. Przy czym należy podkreślić, że ze względu na charakter schorzenia i cechy choroby sierocej oraz rekomendowanie leczenia UDCA przez wytyczne kliniczne, przeprowadzenie dużych prób klinicznych spełniających wymogi takie jak dla najnowszych technologii medycznych mogłoby budzić dylematu moralne.

Wykazane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko związane z leczeniem, przy czym korzyści należy interpretować ostrożnie mając na uwadze specyfikę choroby (małe populacje badane) oraz ograniczenia danych, w tym dużą heterogeniczność dowodów naukowych.



Pozytywna decyzja refundacyjna ułatwi dostęp do terapii uwzględnionej w zaleceniach Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy z 2009 r., w wytycznych *European Association for the Study of the Liver* z 2009 oraz Sekcji Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2013 r. i Praktycznych wytycznych diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą z 2011 r.

11 Aneks


11.1 Ocena skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych - PBC

Tab. 56. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: liczba zgonów, przeszczepów wątroby i przeżycie bez przeszczepu wątroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (odsetek)	Przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon związany z chorobami wątroby, n (odsetek)	Zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon z niezwiązanymi z chorobami wątroby, n (odsetek)	Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby, n (odsetek)	5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)	10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)
Pares 2000				**						
UDCA	99	10 (0,1)	7 (0,07)	17 (0,17)	4 (0,04)	11 (0,11)	6 (0,06)	bd	0,2 (0,6)	bd
PLA	93	4 (0,04)	7 (0,08)	11 (0,12)	2 (0,02)	9 (0,1)	2 (0,02)	bd	0,2 (0,5)	bd
Battezzati 1993										
UDCA	44	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	44	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Eriksson 1997		***								
UDCA	60	0 (0)	2 (0,03)	2 (0,03)	0 (0)	2 (0,03)	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	56	1 (0,02)	3 (0,05)	4 (0,07)	0 (0)	3 (0,05)	1 (0,02)	bd	bd	bd
Hwang 1993										

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (odsetek)	Przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon z chorobami i wątroby, n (odsetek)	Zgon z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon z niezwiązanymi z chorobami wątroby, n (odsetek)	Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby, n (odsetek)	5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)	10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)
UDCA	6*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	6*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd
Leuschner 1989										
UDCA	10	0 (0)	bd	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	8	0 (0)	bd	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Papatheodoridis 2002										
			p=0,48		p=0,81		p=1,00	p=0,52		
UDCA	43	17 (0,4)	6 (0,14)	23 (0,53)	13 (0,3)	19 (0,44)	4 (0,09)	17 (0,4)	0,8 (0,4)	0,4 (0,7)
brak stosowania UDCA	43	14 (0,33)	3 (0,07)	17 (0,4)	11 (0,26)	14 (0,33)	3 (0,07)	21 (0,49)	0,8 (0,4)	0,5 (0,8)
Turner 1994										
UDCA	22	1 (0,05)*	2 (0,09)	3 (0,14)	1 (0,05)	3 (0,14)	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	24	2 (0,08)** ***	1 (0,04)	3 (0,13)		1 (0,04)	2 (0,08)	bd	bd	bd
Heathcote 1994										

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgon, n (odsetek)	Przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon związany z chorobami wątroby, n (odsetek)	Zgon związany z chorobami wątroby lub przeszczep wątroby, n (odsetek)	Zgon z niezwiązanymi z chorobami wątroby, n (odsetek)	Przeżycie z wyrównaną chorobą wątroby bez przeszczepu wątroby, n (odsetek)	5-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)	10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby, % - średnia (SD)
UDCA	111	5 (0,05)	7 (0,06)	12 (0,11)	4 (0,04)	11 (0,10)	1 (0,01)	bd	bd	bd
PLA	111	9 (0,08)	10 (0,09)	19 (0,17)	6 (0,05)	16 (0,14)	3 (0,03)	bd	bd	bd
Lindor 1994										
UDCA	89	4 (0,05)	3 (0,03)	7 (0,08)	3 (0,03)	6 (0,07)	1 (0,01)	bd	bd	bd
PLA	91	7 (0,08)	5 (0,06)	12 (0,14)	3 (0,04)	8 (0,10)	4 (0,05)	bd	bd	bd
Combes 1995										
UDCA	77	4 (0,05)	8 (0,10)	12 (0,16)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	74	3 (0,04)	8 (0,11)	11 (0,15)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Oka 1990										
UDCA	22	0 (0)	bd	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	23	0 (0)	bd	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Vuoristo 1995										
UDCA	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd
PLA	31	2 (0,06)	3 (0,1)	5 (0,16)	1 (0,03)	4 (0,13)	1 (0,03)	bd	bd	bd



w badaniu: Poupon 1991 podano nie podano informacji o liczbie zgonów w analizowanych grupach w ciągu 2-letniego okresu obserwacji; w okresie 6 m-cy wystąpił zgon w grupie UDCA (analiza przejściowa – publikacja Poupon 1990) ; * założenie (brak danych; w badaniu podano łączną liczbę chorych [12], których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie PLA), albo do PLA (a następnie UDCA); ** czas do zgonu lub przeszczepu wątroby był zbliżony w obu grupach; *** z przyczyn wykluczenia (1 zgon z powodu zawału mięśnia sercowego); # rak wątroby; ## rak płuc; ### dodatkowo 1 zgon 2 m-ce po zakończeniu badania (z powodu niewydolności wątroby).

Tab. 57. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: ocena świądu i zmęczenia.

Badanie, grupa	Liczbn ość populac ji, N	Świąd, n (odsetek)	Pogorszen ie stopnia świądu, n (odsetek)	Brak zmian stopnia świądu, n (odsetek)	Poprawa stopnia świądu, n (odsetek)	Zmęczenie , n (odsetek)	Pogorszeni e stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Brak zmian stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Poprawa stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Znaczne pogorszeni e zmęczenia lub świądu, n (odsetek)	Silne zmęczeni e lub świąd, n (odsetek)
Pares 2000											
UDCA	99	5 (0,05)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	93	6 (0,07)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Poupon 1991											
UDCA	73	22 (0,3)	bd	bd	bd	22 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	73	25 (0,34)	bd	bd	bd	35 (0,48)	bd	bd	bd	bd	bd
Battezzati 1993											
UDCA	44	bd	5 (0,11)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	44	bd	4 (0,09)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Eriksson 1997											
		*									
UDCA	60	7 (0,11)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	56	6 (0,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Leuschner 1989											

Badanie, grupa	Liczbn ość populac ji, N	Świad, n (odsetek)	Pogorszen ie stopnia świad, n (odsetek)	Brak zmian stopnia świad, n (odsetek)	Poprawa stopnia świad, n (odsetek)	Zmęczenie , n (odsetek)	Pogorszeni e stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Brak zmian stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Poprawa stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Znaczne pogorszeni e zmęczenia lub świad, n (odsetek)	Silne zmęczeni e lub świad, n (odsetek)
UDCA	10	bd	bd	bd	2 (0,67), N=3	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	8	bd	bd	bd	1 (0,50), N=2	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Heathcote 1994											
UDCA	111	68 (0,61)	bd	bd	bd	82 (0,74)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	111	68 (0,61)	bd	bd	bd	81 (0,73)	bd	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994											
UDCA	89	bd	10 (0,14)	43 (0,61)	18 (0,25)	bd	15 (0,21)	33 (0,46)	22 (0,31)	2 (0,03), N=60	bd
PLA	91	bd	14 (0,24)	33 (0,57)	11 (0,19)	bd	14 (0,24)	27 (0,47)	17 (0,29)	2 (0,04), N=50	bd
Combes 1995											
UDCA	77	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	11 (0,14)
PLA	74	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	21 (0,28)
Oka 1990											
UDCA	22	bd	bd	bd	4 (0,18)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczbn ość populac ji, N	Świad, n (odsetek)	Pogorszen ie stopnia świad, n (odsetek)	Brak zmian stopnia świad, n (odsetek)	Poprawa stopnia świad, n (odsetek)	Zmęczenie , n (odsetek)	Pogorszeni e stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Brak zmian stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Poprawa stopnia zmęczenia, n (odsetek)	Znaczne pogorszeni e zmęczenia lub świad, n (odsetek)	Silne zmęczeni e lub świad, n (odsetek)
PLA	23	bd	bd	bd	2 (0,09)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Hwang 1993, Papatheodoridis 2002, Turner 1994 i Vuoristo 1995; * chorzy, u których świad pojawił się w trakcie badania (nowe przypadki).

Tab. 58. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: stopień przestrzegania zaleceń, niepowodzenie leczenia i ocena objawów choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stopień przestrzegania zaleceń, n (odsetek)	Niepowodzenie leczenia#, n (odsetek)	Ocena objawów choroby				Ocena świądu, pkt. - średnia (SD)	Ocena zmęczenia, pkt. - średnia (SD)
				Pogorszenie, n (odsetek)	Brak zmian, n (odsetek)	Poprawa, n (odsetek)	Inne~~, n (odsetek)		
Pares 2000		†	##					**	**
UDCA	99	93 (0,94)	17 (0,17)	bd	bd	bd	bd	1,5 (1)	1,8 (1)
PLA	93	86 (0,93)	11 (0,12)	bd	bd	bd	bd	1,7 (1)	2 (1)
Poupon 1991		††	###						
UDCA	73	bd	6 (0,12), N=50	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	73	bd	13 (0,29), N=45	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Battezzati 1993								**	
UDCA	44	>80%†††	bd	bd	bd	bd	bd	1,4 (1,3)	bd
PLA	44	bd‡	bd	bd	bd	bd	bd	1,3 (1,3)	bd
Eriksson 1997		‡‡		~	~	~			
UDCA	60	bd	bd	5 (0,08)	23 (0,38)	32 (0,53)	bd	bd	bd
PLA	56	bd	bd	6 (0,11)	39 (0,7)	11 (0,2)	bd	bd	bd
Leuschner 1989			^						

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Stopień przestrzegania zaleceń, n (odsetek)	Niepowodzenie leczenia [#] , n (odsetek)	Ocena objawów choroby				Ocena świądu, pkt. - średnia (SD)	Ocena zmęczenia, pkt. - średnia (SD)
				Pogorszenie, n (odsetek)	Brak zmian, n (odsetek)	Poprawa, n (odsetek)	Inne [~] , n (odsetek)		
UDCA	10	bd	0 (0)	bd	bd	bd	8 (0,8)	bd	bd
PLA	8	bd	0 (0)	bd	bd	bd	4 (0,5)	bd	bd
Papatheodoridis 2002									
UDCA	43	>95%*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
brak stosowania UDCA	43	###	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Turner 1994									
UDCA	22	bd	bd	bd	bd	bd	bd	***	bd
PLA	24	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-1 (64,6)	bd
Lindor 1994									
UDCA	89	bd	21 (0,24)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	91	bd	43 (0,47)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Combes 1995									
UDCA	77	bd	43 (0,56)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	74	bd	51 (0,69)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Hwang 1993, Heathcote 1994, Oka 1990 i Vuoristo 1995; * u wszystkich poza 2 pacjentami; ** na koniec badania; *** zmiana w odniesieniu do wartości początkowych – mediana; różnica pomiędzy medianami zmian w czasie – mediana=-2 [95%CI: -24; 10], p=ns;

różne definicje w badaniach; *** zgon lub przeszczep wątroby; **** ryzyko niepowodzenia UDCA vs PLA: 0,32 [95%CI: 0,11; 0,88]; definicja niepowodzenia leczenia w badaniu: podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 $\mu\text{mol/l}$ lub stężenie > 200 $\mu\text{mol/l}$ w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie ZN; \$ 9-krotny wzrost poziomów transaminaz, 3-krotny wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej, wodobrzusze, podejrzenie nowotworu lub inne stanu zagrażającego życiu (np. krwawienia a przewodu pokarmowego); ^^ zgon; transplantacja wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania; ^^^ niepowodzenie leczenia: zgon przed transplantacją; transplantacja wątroby; krwawienie z żylaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żylaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania); † przerwanie leczenia z powodu nieprzestrzegania zaleceń: 4 chorych w UDCA i 7 chorych w PLA; †† przerwanie leczenia z powodu nieprzestrzegania zaleceń: 2 chorych w UDCA i 4 chorych w PLA; ††† poza osobami wykluczonymi z badania pozostali przyjęli >80% przepisanych dawek; u 5 pacjentów poziom UDCA w surowicy był niższy niż 5 $\mu\text{mol/l}$ - chorzy nieprzestrzegający zaleceń (ang. non-compliant); ‡ poziom UDCA w surowicy nie był wyższy niż 5 $\mu\text{mol/l}$; ‡‡ nieprzestrzeganie zaleceń (ang. non-compliance) przyczyną wykluczenia 1 chorego w grupie UDCA i 2 chorych w grupie PLA; ‡‡‡ 14/43 na własne życzenie przeszło do grupy UDCA (po medianie 3,5 roku od włączenia do badania); ~ wartości odczytane z wykresu; ~~ subiektywne odczucie poprawy w trakcie leczenia i pogorszenie w okresie 3 m-cy po przerwaniu leczenia.

Tab. 59. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: objawy choroby.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Postać jawna choroby, n(%)	Marskość wątroby, n (odsetek)	Hepatomegalia, n (odsetek)	Splenomegalia, n (odsetek)	Żółtaczką, n (odsetek)	Przebarwienia skóry, n (odsetek)	Żółtaczka, n (odsetek)	Ocena przebarwień, pkt - średnia (SD)	Ocena żółtaków, pkt - średnia (SD)
Pares 2000				**	**					
UDCA	99	bd	bd	33 (0,33)	16 (0,16)	bd	bd	bd	1,4 (1)	1 (1)
PLA	93	bd	bd	34 (0,37)	18 (0,19)	bd	bd	bd	1,7 (1)	1,2 (1)
Poupon 1991										
UDCA	73	37 (0,51)	bd	17 (0,23)	12 (0,16)	4 (0,05)	12 (0,19), N=63 [#]	2 (0,03), N=67 [#]	bd	bd
PLA	73	44 (0,6)	bd	20 (0,27)	17 (0,23)	15 (0,21)	13 (0,2), N=65 [#]	8 (0,13), N=62 [#]	bd	bd
Papatheodoridis 2002			dekompensacja *							
UDCA	43	bd	22 (0,51)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
brak stosowania UDCA	43	bd	19 (0,44)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Turner 1994			rozwnięcie							
UDCA	22	bd	1 (0,14), N=7	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Postać jawna choroby, n(%)	Marskość wątroby, n (odsetek)	Hepatomegalia, n (odsetek)	Splenomegalia, n (odsetek)	Żółtaczka, n (odsetek)	Przebarwienia skóry, n (odsetek)	Żółtaki, n (odsetek)	Ocena przebarwień, pkt. - średnia (SD)	Ocena żółtaków, pkt. - średnia (SD)
PLA	24	bd	8 (0,57), N=14	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Oka 1990										
UDCA	22	bd	bd	bd	bd	1 (0,05)	bd	bd	bd	bd
PLA	23	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Battezzati 1993, Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989, Heathcote 1994, Lindor 1994, Combes 1995 i Vuoristo 1995; * rozwój wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowej lub zwiększenie stężenia bilirubiny do >10 mg/d; *** brak nowych przypadków wystąpienia tych zdarzeń; * w badaniu podano liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia, w oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji, w której oceniono dany punkt końcowy.

Tab. 60. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: objawy choroby cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wodobrzusze, n (odsetek)	Encefalopatia, n (odsetek)	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, n (odsetek)	Żylaki przełyku, n (odsetek)	Żylaki, n (odsetek)	Krwawienia z żyłaków, wodobrzusze, encefalopatia, n (odsetek)	Uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego, n (odsetek)	Zmiana samopoczucia [^] wg VAS, % - mediana (SD)	Zmiana objawów choroby, [^] % - średnia (SD)
Pares 2000		*	*	*						
UDCA	99	bd	1 (0,01)	4 (0,04)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	93	bd	2 (0,02)	6 (0,07)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Turner 1994									#	
UDCA	22	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-7 (67)	bd
PLA	24	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4 (40)	bd
Lindor 1994					obecność	rozwój				
UDCA	89	1 (0,02), N=60	0 (0), N=60	bd	4 (0,16), N=25	6 (0,1), N=60	bd	bd	bd	bd
PLA	91	4 (0,08), N=50	1 (0,02), N=50	bd	13,92 (0,58), N=24	9 (0,18), N=60	bd	bd	bd	bd
Combes 1995						eskalacja				

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Wodobrzusze, n (odsetek)	Encefalopatia, n (odsetek)	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, n (odsetek)	Żylaki przełyku, n (odsetek)	Żylaki, n (odsetek)	Krwawienia z żyłaków, wodobrzusze, encefalopatia, n (odsetek)	Uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego, n (odsetek)	Zmiana samopoczucia [^] wg VAS, % - mediana (SD)	Zmiana objawów choroby, [^] % - średnia (SD)
UDCA	77	bd	bd	bd	bd	6 (0,08)	15 (0,19)	10 (0,18), N=55	bd	bd
PLA	74	bd	bd	bd	bd	3 (0,04)	8 (0,11)	13 (0,22), N=60	bd	bd
Oka 1990					pęknięcie					
UDCA	22	1 (0,05)	bd	bd	1 (0,05)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	23	0 (0)	bd	bd	1 (0,04)	bd	bd	bd	bd	bd
Vuoristo 1995					##					
UDCA	30	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-20 (nd)/ -3 (nd)/ -20 (nd)
PLA	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (nd)/ -1 (nd)/ -4 (nd)

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Poupon 1991, Battezzati 1993, Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002 i Heathcote 1994; w badaniu Eriksson 1997 oceniono jedynie zmianę stanu ogólnego wg VAS - brak różnic między grupami; chyba że w ocenie na skali 5-stopniowej (dużo lepiej, lepiej, bez zmian, gorzej, dużo gorzej) - różnica na korzyść UDCA, p=0,01; * brak nowych przypadków wystąpienia tych zdarzeń; # UDCA vs PLA, różnica

między medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): -6 (-24; 18), p=ns; ## w zakresie anoreksji/ zmęczenia/ świądu; ^ w odniesieniu do wartości początkowych.



Tab. 61. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: ocena stopnia zaawansowania histologicznego i ocena ryzyka w skali Mayo.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Pogorszenie stanu histologicznego, n (odsetek)	Brak zmian stanu histologicznego, n (odsetek)	Poprawa stanu histologicznego, n (odsetek)	Progresja histologiczna o 2 stopnie, n (odsetek)	Osiągnięcie IV stopnia zaawansowania, n (odsetek)	Stopień zaawansowania histologicznego* – średnia (SD)	Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SD)
Pares 2000							p<0,01	
UDCA	99	bd	bd	bd	bd	bd	1,6 (0,8), N=39	bd
PLA	93	bd	bd	bd	bd	bd	2,2 (1), N=45	bd
Poupon 1991							ocena histologiczna, p<0,002	p<0,001
		w skali 0-18						
UDCA	73	10 (0,2), N=50	12 (0,24), N=50	28 (0,56), N=50	bd	bd	9,5 (4,2), N=50	4,6 (1,1)
PLA	73	22 (0,49), N=45	10 (0,22), N=45	13 (0,29), N=45	bd	bd	11,4 (4), N=45	5 (1,1)
Leuschner 1989								
		w skali I-IV						
UDCA	10	2 (0,2)	bd	6 (0,6)	bd	bd	polepszył się średnio o 18% (8%-44%) (bd)	bd
PLA	8	4 (0,5)	bd	1 (0,13)	bd	bd	pogorszył się średnio o 18% (12%-75%) (bd)	bd

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Pogorszenie stanu histologicznego, n (odsetek)	Brak zmian stanu histologicznego, n (odsetek)	Poprawa stanu histologicznego, n (odsetek)	Progresja histologiczna o 2 stopnie, n (odsetek)	Osiągnięcie IV stopnia zaawansowania, n (odsetek)	Stopień zaawansowania histologicznego* – średnia (SD)	Ocena ryzyka w skali Mayo, pkt. - średnia (SD)	
Papatheodori dis 2002	#	w skali I-IV##							
UDCA	22	21 (0,95)	bd	bd	bd	17 (0,77)	bd	bd	
brak stosowania UDCA	24	22 (0,92)	bd	bd	bd	16 (0,67)	bd	bd	
Lindor 1994		w skali I-IV							*
UDCA	89	17 (0,29), N=59	30 (0,51), N=59	12 (0,2), N=59	6 (0,1), N=60	bd	2,7 (0,8), N=32	-0,3 (0,6)	
PLA	91	14 (0,3), N=46	26 (0,57), N=46	6 (0,13), N=46	5 (0,1), N=50	bd	32 (29), N=29	0,3 (0,6)	
Combes 1995									
UDCA	77	bd	bd	bd	9 (0,12)	bd	bd	bd	
PLA	74	bd	bd	bd	15 (0,2)	bd	bd	bd	
Vuoristo 1995									
UDCA	30	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,6 (0,32)	
PLA	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1,8 (0,45)	

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Battezzati 1993, Eriksson 1997, Hwang 1993, Turner 1994, Heathcote 1994 i Oka 1990; * w odniesieniu do wartości początkowych; ** na koniec badania; # liczebność populacji, w której oceniono parametry histologiczne; biopsję wątroby w trakcie trwania badania (okres wykonania biopsji - mediana 5,0 roku w grupie UDCA i 5,1 roku w grupie kontrolnej) wykonano u 46/56 (82%) chorych z I-III stopniem zaawansowania w momencie włączenia do badania: 22/26 w grupie UDCA i 24/30 w grupie placebo; ## brak istotnych różnic w odniesieniu do progresji PBC pomiędzy grupami - wszyscy poza 1 chorym w UDCA i 2 w kontroli mieli progresję.

**Tab. 62. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne.**

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Podwojone stężenia bilirubiny, n (odsetek)	Poziom fosfatazy alkalicznej w normie, n (odsetek)	Poziom ALAT i/lub AspAT w normie, n (odsetek)	Poziom γ -glutamylotransferazy w normie, n (odsetek)	Stężenie bilirubiny <20 μ mol/l, n (odsetek)	Wzrost wartości stężenia bilirubiny lub brak zmian*, n (odsetek)	Zmniejszenie wartości stężenia bilirubiny*, n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA), n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (SMA), %
Pares 2000											
UDCA	99	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	78 (0,79)	34 (0,34)	6 (0,06)
PLA	93	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	79 (0,85)	38 (0,41)	6 (0,06)
Lindor 1994											
UDCA	89	2 (0,03)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	91	11 (0,22)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Combes 1995											
UDCA	77	8 (0,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	74	24 (0,32)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Oka 1990											

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Podwojenie stężenia bilirubiny, n (odsetek)	Poziom fosfatazy alkalicznej w normie, n (odsetek)	Poziom ALAT i/lub AspAT w normie, n (odsetek)	Poziom γ -glutamylotransferazy w normie, n (odsetek)	Stężenie bilirubiny <20 μ mol/l, n (odsetek)	Wzrost wartości stężenia bilirubiny lub brak zmian*, n (odsetek)	Zmniejszenie wartości stężenia bilirubiny*, n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała mitochondrialne (AMA), n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), n (odsetek)	Dodatnie przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (SMA), %
UDCA	22	bd	0 (0)	11 (0,5)	5 (0,23)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	23	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Vuoristo 1995											
UDCA	30	bd	bd	bd	bd	23 (0,77)	9 (0,3)	21 (0,7)	bd	bd	bd
PLA	31	bd	bd	bd	bd	19 (0,61)	15 (0,65), N=23	8 (0,35), N=23	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Poupon 1991, Battezzati 1993, Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Turner 1994 i Heathcote 1994; w badaniu Turner 1994 dla porównania UCA z PLA brak jest istotnych statystycznie różnic między liczbą pacjentów, których miano AMA pozostało niezmienione lub zwiększyło się; * względem wartości początkowej.

Tab. 63. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne – wartości końcowe.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)	Aktywność ALAT , IU/l - średnia (SD)	Aktywność AspAT , IU/l - średnia (SD)	Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)	Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l - średnia (SD)
Pares 2000										
UDCA	99	23,9 (34)	517 (417,9)	56 (49,7)	54 (39,8)	172 (268,6)	bd	6 (1,5)	bd	bd
PLA	93	35,9 (49,5)	917 (597,9)	98 (67,5)	96 (77,1)	426 (299)	bd	6,8 (1,7)	bd	bd
Poupon 1991		p<0,001 [^]	p<0,001 [^]	p<0,001 [^]	p<0,001 [^]	p<0,001 [^]		p<0,001		
UDCA	73	21,2 (36,7)	536,9 (456,9)	52,7 (38,4)	52,8 (34,2)	186,9 (141,6)	bd	6,2 (1,7)	bd	bd
PLA	73	35,6 (64,1)	895,7 (456,9)	94,7 (41,9)	87,7 (51,3)	610,4 (515)	bd	6,8 (1,7)	bd	bd
Battezzati 1993										
UDCA	44	27,4 (22,7)	bd	bd	bd	bd	bd	6,8 (2,4)	1,9 (1)	bd
PLA	44	33 (31,8)	bd	bd	bd	bd	bd	6,7 (1,9)	1,6 (1,9)	bd
Hwang 1993		p=0,03 [#]	p=0,001 [#]	p=0,006 [#]	p=0,002 [#]	p=0,01 [#]		p=0,04 [#]		

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie bilirubiny, µmol/l - średnia (SD)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)	Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SD)	Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SD)	Aktywność γ-glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)	Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l - średnia (SD)
UDCA	6*	33 (9)	421 (124)	80 (18)	95 (19)	291 (168)	bd	8 (2)	bd	bd
PLA	6*	79 (27)	592 (366)	212 (125)	156 (40)	337 (328)	bd	6 (4)	bd	bd
Leuschner 1989			#	#			#			
UDCA	10	bd	757 (436)	68 (41)	bd	bd	15 (6)	bd	bd	bd
PLA	8	bd	1028 (984)	53 (23)	bd	bd	16 (8)	bd	bd	bd
Papatheodoridis 2002		mediana	mediana^	mediana^	mediana^					
UDCA	43	35,9 (bd)	490,2 (bd)	24,5 (bd)	44 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
brak stosowania UDCA	43	39,3 (bd)	668,4 (bd)	57,2 (bd)	64 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
Heathcote 1994	**	##	##	##	##					
UDCA	106	33,2 (bd)	338,5 (bd)	57,6 (bd)	60,1 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Aktywność fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)	Aktywność ALAT, IU/l - średnia (SD)	Aktywność AspAT, IU/l - średnia (SD)	Aktywność γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)	Aktywność dehydrogenazy glutaminianowej, IU/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie cholesterolu LDL, mmol/l - średnia (SD)
PLA	106	37,2 (bd)	564,3 (bd)	102,8 (bd)	104,7 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994										
UDCA	89	25,1 (32,1), N=29	603,4 (443), N=29	bd	69 (51,2), N=29	bd	bd	5,3 (bd), N=40	bd	bd
PLA	91	29,6 (34,8), N=25	960,6 (500,7), N=25	bd	99,9 (54,9), N=25	bd	bd	6,6 (bd), N=38	bd	bd
Oka 1990										
UDCA	22	bd	280 (380)	53 (70)	65 (61)	230 (280)	bd	5,7 (2,3)	bd	bd
PLA	23	bd	520 (530)	65 (38)	81 (43)	500 (480)	bd	5,9 (2,3)	bd	bd
Vuoristo 1995										
UDCA	30	20,4 (37,9)	514 (550)	63 (77)	70 (69)	190 (337)	bd	6,1 (3,5)	1,4 (0,7)	3,5 (2)
PLA	31	15,3 (9,3)	826 (604)	92 (61)	91 (60)	428 (698)	bd	6 (2,7)	1,5 (0,6)	3,9 (2)

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Eriksson 1997, Turner 1994 i Combes 1995; * założenie (brak danych; w badaniu podano łączną liczbę chorych [12], których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie PLA), albo do PLA (a następnie UDCA); ^ wartości parametrów oszacowano przy użyciu średnich norm laboratoryjnych podanych w innych badaniach (brak odpowiednich danych w analizowanym badaniu); # wartości odczytane z wykresu; ** ocena parametrów laboratoryjnych w populacji 106 chorych w grupie UDCA i 106 chorych w grupie PLA; ## istotnie statystycznie większa redukcja w gr. UDCA ($p < 0,001$).

Tab. 64. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne – wartości końcowe cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie triglicerydów, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie prealbumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano - średnia (SD)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SD)	Wskaźnik trombinowy, % - średnia (SD)	IgG, g/l - średnia (SD)	IgA, g/l - średnia (SD)	IgM, g/l - średnia (SD)
Pares 2000										
UDCA	99	bd	40,3 (5)	bd	bd	94 (11,9)	bd	17,6 (8,4)	3,7 (2,4)	4 (2,9)
PLA	93	bd	40,3 (5,8)	bd	bd	93 (13,5)	bd	19 (7,1)	3,5 (1,9)	5,4 (4,1)
			p<0,05		p<0,02	p=ns		p<0,01 ^	p<0,02 ^	p<0,001 ^
Poupon 1991										
UDCA	73	bd	38,9 (5,1)	bd	730 (1196,2)	95,8 (8,5)	bd	20 (6,2)	4,4 (2,7)	5,1 (3,1)
PLA	73	bd	38,9 (5,1)		1700 (2563,2)	94,5 (10,3)	bd	21,6 (7,7)	4,1 (2,7)	8,4 (7,8)
				p < 0,05				p=0,01		p=0,05
Battezzati 1993										
UDCA	44	bd	41,9 (6)	0,2 (0,1), N=24	bd	bd	bd	20,8 (9,4)	3,5 (2,3)	5 (3,6)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie triglicerydów, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie prealbumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano - średnia (SD)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SD)	Wskaźnik trombinowy, % - średnia (SD)	IgG, g/l - średnia (SD)	IgA, g/l - średnia (SD)	IgM, g/l - średnia (SD)
PLA	44	bd	40,4 (5,3)	0,2 (0,1), N=27	bd	bd	bd	20,4 (6,3)	3,6 (2,1)	6,1 (4,6)
Leuschner 1989										#
UDCA	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,9 (3,5)
PLA	8	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	6,4 (2,6)
Papatheodoridis 2002			mediana							
UDCA	43	bd	32 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
brak stosowania UDCA	43	bd	33 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Oka 1990										
UDCA	22	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3,6 (1,8), N=7
PLA	23	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	7,2 (9,4), N=10
Vuoristo 1995										
UDCA	30	1,2 (0,7)	35,7 (0,6)	bd	bd	bd	106 (31)	16,6 (9,4)	3,1 (2)	4,6 (3,4)

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie triglicerydów, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie albumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie prealbumin, g/l - średnia (SD)	Stężenie przeciwciał mitochondrialnych, 1:miano - średnia (SD)	Wskaźnik protrombinowy, % - średnia (SD)	Wskaźnik trombinowy, % - średnia (SD)	IgG, g/l - średnia (SD)	IgA, g/l - średnia (SD)	IgM, g/l - średnia (SD)
PLA	31	1,2 (0,7)	35,3 (4)	bd	bd	bd	116 (34)	17,9 (8)	3,4 (2,7)	6,8 (5,4)

brak szczegółowej oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Eriksson 1997 (w badaniu podano jedynie poziomy istotności statystycznej dla porównania UDCA z PLA w odniesieniu do następujących punktów końcowych: stężenie albumin, g/l: p=ns, IgG, g/l: p< 0,01, IgA, g/l: p=ns, IgM, g/l, p=ns), Hwang 1993 (w badaniu podano jedynie poziomy istotności statystycznej dla porównania UDCA z PLA w odniesieniu do stężenia albumin, g/l: p=ns), Turner 1994, Heathcote 1994 (w badaniu podano jedynie poziomy istotności statystycznej dla porównania UDCA z PLA w odniesieniu do igM, g/l - istotnie statystycznie większa redukcja w gr. UDCA, p<0,001), Lindor 1994 i Combes 1995; ^ wartości parametrów oszacowano przy użyciu średnich norm laboratoryjnych podanych w innych badaniach (brak odpowiednich danych w analizowanym badaniu); # wartości odczytane z wykresu.

Tab. 65. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne – wartości końcowe cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie gamma globulin, g/l - średnia (SD)	Stężenie hemoglobiny, g/dl - średnia (SD)	Płytki krwi, n x10 ⁹ /l - średnia (SD)	Stężenie S-ICTP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie S-PICP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie S-PIIINP w surowicy, mmol/l - średnia (SD)	Stężenie peptydu prokolagenu typu III, ng/ml	Złożony indeks biochemiczny*, pkt. - średnia (SD)
Pares 2000									
UDCA	99	bd	12,8 (1)	188 (79,6)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	93	bd	12,6 (1)	174 (86,8)	bd	bd	bd	bd	bd
Poupon 1991		p<0,04							
UDCA	73	16,6 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	73	17,7 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Battezzati 1993									p <0,001
UDCA	44	18,8 (8)	bd	bd	bd	bd	bd	18,8 (7,1), N=26	0,8 (0,3)
PLA	44	40,4 (5,3)	bd	bd	bd	bd	bd	23,3 (8,3), N=27	1 (0,2)
Vuoristo 1995									
	**								
UDCA	23	bd	bd	bd	4 (2)	146 (60)	8,2 (4,7)	bd	bd
PLA	22	bd	bd	bd	4,1 (2)	148 (60)	9,3 (6,7)	bd	bd

S-ICTP - karboksyterminalny telopeptyd prokolagenu typu I; S-PICP - karboksyterminalny propeptyd prokolagenu typu I; S-PIIINP - aminoerminalny propeptyd prokolagenu typu III; brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Eriksson 1997, Hwang 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Turner 1994, Heathcote 1994, Lindor 1994, Combes 1995, Oka 1990; * zmiany w surowicy bilirubiny, fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotransferazy i transaminazy asparaginianowej; ** ocena parametrów laboratoryjnych w populacji 23 chorych w grupie UDCA i 22 chorych w grupie PLA.

Tab. 66. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne – zmiana względem wartości początkowych.

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana stężenia bilirubiny, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności ALAT, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności AspAT, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności γ -glutamylotransferazy, U/l - średnia (SD)	Zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)
Eriksson 1997		p<0,05**	p<0,001**	p=ns**,***	p=ns**,***	p<0,001**		
UDCA	60	-2,3 (12,4)	-447 (476,442)	-17,6 (76,466)	bd	-252,9 (164,696)	bd	bd
PLA	56	5,8 (27,9)	-5,9 (552,908)	5,9 (41,174)	bd	111,8 (458,796)	bd	bd
Hwang 1993		**	**	**	**	**	**	
UDCA	6*	-1,7 (10,08)	-155 (136,4)	-29,7 (22)	-19 (17,85)	-162,1 (151,67)	-0,4 (0,8)	bd
PLA	6*	9,1 (9,75)	172 (187,22)	70,4 (115,5)	42,8 (72,59)	115,6 (166,6)	1 (1,7)	bd
Turner 1994		mediana#	mediana##		mediana###			
UDCA	22	-1 (6)	-116 (341)	bd	-18 (49,1)	bd	bd	bd
PLA	24	2 (10)	88 (177,5)	bd	11 (67,5)	bd	bd	bd
Lindor 1994								
UDCA	89	bd	bd	bd	bd	bd	-2,1 (1,4), N=40	-0,1 (0,6), N=39
PLA	91	bd	bd	bd	bd	bd	-0,5 (1,6), N=38	-0,1 (0,5), N=36
Vuoristo 1995								

Badanie, grupa	Liczba populacji, N	Zmiana stężenia bilirubiny, μmol/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności fosfatazy alkalicznej, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności ALAT, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności AspAT, IU/l - średnia (SD)	Zmiana aktywności γ- glutamylotransfe- razy, U/l - średnia (SD)	Zmiana stężenia cholesterolu, mmol/l - średnia (SD)	Zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l - średnia (SD)
UDCA	30	-1,4 (4,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	31	2,5 (1,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Pares 2000, Poupon 1991, Battezzati 1993, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Heathcote 1994, Combes 1995 i Oka 1990; * założenie (brak danych; w badaniu podano łączną liczbę chorych [12], których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie PLA), albo do PLA (a następnie UDCA); ** wartości odczytane z wykresu; *** wynik po 24 m-cach; wcześniej wynik dla UDCA vs PLA był istotny statystycznie; # UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): -5 (-9; -1), wynik istotny statystycznie; ## UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): -268 (-424; -146), wynik istotny statystycznie; ### UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): -37 (-64; -16), wynik istotny statystycznie.

Tab. 67. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: parametry laboratoryjne – zmiana względem wartości początkowych cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zmiana stężenia trójglicerydów, mg/dl	Zmiana stężenia albumin, g/l - średnia (SD)	Zmiana wskaźnika protrombinowego, %)	Zmiana stężenia IgG, g/l - średnia (SD)	Zmiana stężenia IgM, g/l - średnia (SD)
Hwang 1993		**				
UDCA	6*	1,1 (1,9)	bd	bd	bd	bd
PLA	6*	2,7 (5,7)	bd	bd	bd	bd
Turner 1994			mediana***	mediana#	mediana##	mediana##
UDCA	22	bd	1 (4,8)	0 (0,1)	-0,8 (6,8)	-0,3 (1,3)
PLA	24	bd	-1 (5)	0 (0,1)	-0,1 (4,5)	-0,6 (2,5)
Lindor 1994						
UDCA	89	13,6 (58), N=39	bd	bd	bd	bd
PLA	91	1,2 (55,2), N=38	bd	bd	bd	bd

brak oceny analizowanych punktów końcowych w badaniach: Pares 2000, Poupon 1991, Battezzati 1993, Eriksson 1997, Leuschner 1989, Papatheodoridis 2002, Heathcote 1994, Combes 1995, Oka 1990 i Vuoristo 1995; * założenie (brak danych; w badaniu podano łączną liczbę chorych [12], których randomizowano albo do grupy UDCA (a następnie PLA), albo do PLA (a następnie UDCA); ** wartości odczytane z wykresu; *** UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): 2 (0; 4), p=ns; # UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): 0 [-10; 10]%, p=ns;## UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): -0,7 (-3,0; 1,5), p=ns; ### UDCA vs PLA, różnica pomiędzy medianami zmian w czasie - mediana (95%CI): 0,1 (-1,0; 1,3), p=ns.

Tab. 68. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: analiza histologiczna.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Pogorszenie zwłóknienia, n (odsetek)	Pogorszenie zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)	Pogorszenie zapalenia zrazików, n (odsetek)	Pogorszenie zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)	Pogorszenie proliferacji przewodników, n (odsetek)	Pogorszenie niedostatka dróg żółciowych, n (odsetek)	Brak zmian zwłóknienia, n (odsetek)	Brak zmian zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)	Brak zmian zapalenia zrazików, n (odsetek)
Heathcote 1994*										
UDCA	111	37,518 (0,34)	26,529 (0,24)	39,072 (0,35)	18,759 (0,17)	21,867 (0,2)	32,856 (0,3)	73,482 (0,66)	50,061 (0,45)	50,061 (0,45)
PLA	111	42,402 (0,38)	27,75 (0,25)	39,183 (0,35)	37,518 (0,34)	30,969 (0,28)	50,616 (0,46)	68,598 (0,62)	50,616 (0,46)	53,835 (0,49)

* brak oceny w pozostałych badaniach.

Tab. 69. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: analiza histologiczna.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Brak zmian zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)	Brak zmian proliferacji przewodników, n (odsetek)	Brak zmian niedostatków dróg żółciowych, n (odsetek)	Poprawa zwłóknienia, n (odsetek)	Poprawa zapalenia żyły wrotnej, n (odsetek)	Poprawa zapalenia zrazików, n (odsetek)	Poprawa zwyrodnienia balonowatego, n (odsetek)	Poprawa proliferacji przewodników, n (odsetek)	Poprawa niedostatków dróg żółciowych, n (odsetek)
Heathcote 1994										
UDCA	111	79,698 (0,72)	59,385 (0,54)	45,288 (0,41)	0 (0)	34,41 (0,31)	21,867 (0,2)	12,543 (0,11)	29,748 (0,27)	32,856 (0,3)
PLA	111	63,714 (0,57)	49,062 (0,44)	35,742 (0,32)	0 (0)	32,634 (0,29)	17,982 (0,16)	9,768 (0,09)	30,969 (0,28)	24,531 (0,22)

* brak oceny w pozostałych badaniach.



Tab. 70. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: ocena histologiczna na koniec badania.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ocena zapalenia żyły wrotnej – średnia (SD)	Ocena martwicy kęsowej – średnia (SD)	Ocena martwicy płacikowej – średnia (SD)	Ocena proliferacji przewodników – średnia (SD)	Ocena cholestazy – średnia (SD)	Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej – średnia (SD)
Pares 2000*	**		p<0,01				p<0,01
UDCA	39	1,6 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,7)	0,5 (0,7)	0,1 (0,4)	0,5 (0,3)
PLA	45	1,8 (0,8)	1,6 (1)	1,3 (1)	0,7 (0,8)	0,2 (0,5)	0,3 (0,3)

* brak oceny w pozostałych badaniach; ** ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 39 chorych w grupie UDCA i 45 chorych w grupie PLA.

Tab. 71. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: ocena histologiczna – zmiana w odniesieniu do wartości początkowych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Ocena zapalenia żyły wrotnej – średnia (SD)	Ocena martwicy kęsowej – średnia (SD)	Ocena martwicy płacikowej – średnia (SD)	Ocena proliferacji przewodników – średnia (SD)	Ocena cholestazy – średnia (SD)	Ocena dróg żółciowych/żyły wrotnej – średnia (SD)
Eriksson 1997*			**	**	**	**	**
UDCA	60	bd	-0,1 (0,41)	0 (0,32)	0 (0,24)	0 (0,41)	0,2 (0,71)
PLA	56	bd	0,1 (0,42)	0,1 (0,42)	0 (0,27)	0 (0,46)	0,2 (0,65)
Lindor 1994*	***						
UDCA	32	0,1 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	29	0,5 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd

* brak oceny w pozostałych badaniach; ** wartości odczytane z wykresu; *** ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 39 chorych w grupie UDCA i 45 chorych w grupie PLA.

Tab. 72. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: inne.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Rozmiar strefy okołowrotnej, pkt.	Tkanka łączna, strefa okołowrotna, pkt.	Rozprzestrzenie tkanki łącznej do płata wątroby, pkt.	Komórki obojętne, pkt.	Limfocyty, pkt.	Komórki plazmatyczne, pkt.	Ziarniniki, pkt.	Proliferacja i stan zapalny dróg żółciowych, pkt.	Proliferacja komórek nabłonkowych, pkt.	Integralność płytek ograniczających, pkt.	Zmiana stanu histologicznego, % - średnia (zakres)	Zawartość kolagenu, pkt.

Badanie, grupa	Liczba, populacja, N	Rozmiar strefy okołowrotnej, pkt.	Tkanka łączna, strefa okołowrotna, pkt.	Rozprzestrzenianie tkanki łącznej do płata wątroby, pkt.	Komórki obojętne, pkt.	Limfocyty, pkt.	Komórki plazmatyczne, pkt.	Ziarniniki, pkt.	Proliferacja i stan zapalny dróg żółciowych, pkt.	Proliferacja komórek nabłonkowych, pkt.	Integralność płytek ograniczających, pkt.	Zmiana stanu histologicznego, % - średnia (zakres)	Zawartość kolagenu, pkt.
Leuschner 1989		**	**	**	**	**	**	**	**	**	**		***
UDCA	10	35/-5 (bd)	34/-3 (bd)	8/-1 (bd)	9/-7 (bd)	33/-4 (bd)	18/-4 (bd)	7/2 (bd)	8/-1 (bd)	17/-7 (bd)	12/-8 (bd)	0,18 (8-44%)	85,3/1,7 (bd)
PLA	8	29/3 (bd)	25/3 (bd)	14/6 (bd)	16/2 (bd)	27/-6 (bd)	19/3 (bd)	2/2 (bd)	8/-1 (bd)	16/2 (bd)	13/0 (bd)	0,18 (12-75%)	84/8 (bd)

* brak oceny w pozostałych badaniach; ** wartość końcowa/zmiana; *** wartość końcowa/różnica.

Tab. 73. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: analiza kwasów żółciowych.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie UDCA w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu cholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu lithocholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasów żółciowych w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
Poupon 1991*		p<0,001**	p<0,002**	p<0,02**	p=ns**	p<0,005**	p<0,008**	
UDCA	73	16,1 (18,8)	3,5 (5,1)	5,8 (6,8)	1,8 (2,6)	1,3 (1)	30,6 (28,2)	bd
PLA	73	2,5 (13,7)	9 (18,8)	10,7 (18,8)	1,9 (2,6)	0,9 (1,3)	25,9 (40,2)	bd
Battezzati 1993*	***							
UDCA	26	23,5 (19,9)	7,4 (8,2)	10,3 (13,8)	bd	bd	bd	bd
PLA	27	<5	9,2 (7,8)	10,4 (9,9)	bd	bd	bd	bd
Leuschner 1989*								
UDCA	10	16,7 (17,4)	5,6 (6)	5,2 (5)	1,5 (0,8)	0 (0,1)	28,5 (23)	11,8 (8,3)
PLA	8	1,9 (1,8)	13,1 (15,3)	7,9 (4,3)	1,1 (0,7)	0 (0)	23,9 (20,2)	22 (18,5)
Heathcote 1994*	#							
UDCA	106	17,8 (bd)	bd	bd	bd	bd	33,4 (bd)	bd

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Stężenie UDCA w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu cholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu chenodeoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu deoksycholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasu lithocholowego w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasów żółciowych w surowicy, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)	Stężenie kwasów żółciowych w surowicy łącznie z pominięciem UDCA, $\mu\text{mol/l}$ - średnia (SD)
PLA	106	0,7 (bd)	bd	bd	bd	bd	25,7 (bd)	bd
Oka 1990								
UDCA	22	33,6 (31,2), N=12	5,4 (3,8), N=12	17,4 (21,1), N=12	1,5 (1), N=12	0,2 (0,3), N=12	58,3 (55,4), N=12	bd
PLA	23	1,2 (2,2), N=10	30,4 (51,9), N=9	16,2 (23,1), N=10	3,1 (2,8), N=10	0 (0), N=10	52,4 (78,9), N=9	bd

* brak wyników dla analizowanych punktów końcowych w pozostałych publikacjach; ** wartości z publikacji Poupon 1993; *** ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 26 chorych w grupie UDCA i 27 chorych w grupie PLA; * brak danych dotyczących liczebności populacji, przyjęto jak dla innych parametrów laboratoryjnych.

Tab. 74. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: analiza kwasów żółciowych cd.

Bada nie, grupa	Liczeb ność popula cji, N	Udział kwasu cholow ego w kw. żółciow ych, %	Udział kwasu chenodeoksyh olowego w kw. żółciowych, %	Udział kwasu dezoksychol owego w kw. żółciowych, %	Udział UDCA w kw. żółciow ych, %	Udział kwasu litochoło wego w kw. żółciow ych, %	Udział kwasu sulfolitochol owego w kw. żółciow ych, %	Udział niezidentyfiko wanych substancji w kw. żółciow ych, %	% sprzęż enia kwasu cholo wego z glicyną	% sprzężenia kwasu olowego z glicyną	% sprzężen ia kwasu litochoło wego z glicyną	% sprzęż enia UDCA z glicyną
Eriks son 1997 *												
UDCA	60	bd	bd	bd	45 (87)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	56	bd	bd	bd	3 (10,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lindo r 1994 *												
UDCA	55	28 (18)	18 (8)	10 (12)	44 (20)	0,8 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	53	47 (23)	28 (14)	10 (13)	13 (23)	0,4 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Comb es 1995 *												
									#	#	#	#

Bada nie, grupa	Liczeb ność popula cji, N	Udział kwasu cholo wego w kw. żółciow ych, %	Udział kwasu chenodeoksych olowego w kw. żółciowych, %	Udział kwasu deзоксychol owego w kw. żółciowych, %	Udział UDCA w kw. żółciow ych, %	Udział kwasu litocho wego w kw. żółciowy ch, %	Udział kwasu sulfolitochol owego w kw. żółciowych, %	Udział niezidentyfiko wanych substancji w kw. żółciowych, %	% sprzęż enia kwasu cholo wego z glicyną	% sprzężenia kwasu chenodeoksych olowego z glicyną	% sprzężen ia kwasu litocho wego z glicyną	% sprzęż enia UDCA z glicyną
UDCA	55	32,2 (16,5)	19,5 (12,6)	6,7 (7)	40,1 (0,6)	0,3 (0,6)	0,6 (0,9)	0,9 (3,8)	77 (11)	69 (13)	78 (13)	nd
PLA	51	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)	55 (51)
Oka 1990 *	##											
UDCA	12	11,8 (5,2)	27,1 (11,4)	4,7 (3,8)	56,2 (15,2)	0,2 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	9	38,9 (21,9)	44,7 (15,6)	12,1 (8,4)	4,2 (6,9)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

* brak wyników dla analizowanych punktów końcowych w pozostałych publikacjach; ** ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 55 chorych w grupie UDCA i 53 chorych w grupie PLA; *** ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 55 chorych w grupie UDCA i 51 chorych w grupie PLA; * wartości odczytane z wykresu; ## ocenę analizowanych punktów końcowych przeprowadzono w populacji 12 chorych w grupie UDCA i 9 chorych w grupie PLA.

Tab. 75. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: schorzenia współistniejące.

Badanie	Liczebność	Zapaleni	Zespół	Zespół	Zespół	Zdarzenia wylęczone, n (odsetek)	Zdarzenia nabyte, n (odsetek)
---------	------------	----------	--------	--------	--------	----------------------------------	-------------------------------

Grupa	Ć populacji, N	e stawów, n (odsetek)	Sjögrena, n (odsetek)	Raynauda , n (odsetek)	CRST [^] , n (odsetek)	Zespół ł Sicca ~	Zespół Raynaud a	Zapaleni e stawów	Zapalenie tarczycy [^] ^	Zespół ł Sicca ~	Zespół Raynaud a	Zapaleni e stawów	Zapalenie tarczycy [^] ^
Poupon 1991*		p=ns [#]											
UDCA	73	12 (0,19), N=63**	12 (0,19), N=63**	9 (0,14), N=64**	3 (0,05), N=60**	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	73	8 (0,13), N=62**	20 (0,31), N=65**	6 (0,09), N=67**	3 (0,05), N=60**	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lindor 1994*						##	##	##	##	##	##	##	##
UDCA	89	bd	bd	bd	bd	6 (0,19)	2 (0,4)	3 (0,43)	0 (0)	15 (0,19)	3 (0,04)	7 (0,09)	1 (0,01)
PLA	91	bd	bd	bd	bd	3 (0,11)	2 (0,17)	3 (0,33)	0 (0)	12 (0,17)	3 (0,04)	4 (0,06)	6 (0,09)

* brak wyników dla analizowanych punktów końcowych w pozostałych publikacjach; ** w badaniu podano liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia, w oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji, w której oceniono dany punkt końcowy; # wyniki analizy przejściowej (tj. po 6 m-cach) z publikacji Poupon 1990; ## wyniki z publikacji Zukowski 1998; ^ zespół CRST - główne objawy: zwapnienia w obrębie tkanek miękkich, objaw Raynauda, stwardnienia w obrębie palców rąk, teleangiektazje; ^^ choroba Hashimoto; ~ zespół Sicca jest zespołem typowych objawów w zespole Sjögrena.

11.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 76. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
randomizacja	tak/nie	1 lub 0	
opisana, poprawna metodologia randomizacji	tak/nie	1 lub -1	
metoda podwójnie ślepej próby	tak/nie	1 lub 0	
poprawna metodologia zaślepienia	tak/nie	1 lub -1	
opis utraty pacjentów w badaniu	tak/nie	1 lub 0	
suma (max 5)			

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

11.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 77. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
PBC		
1	Battezzati 1993	Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, Naccarato R, Orlandi F, Surrenti C, Pagliaro L, Manenti F. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. <i>J Hepatol.</i> 1993 Mar;17(3):332-8.
2	Combes 1995	Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, Muñoz SJ, Rubin R, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology.</i> 1995 Sep;22(3):759-66. Combes B, Markin RS, Wheeler DE, Rubin R, West AB, Mills AS, Eigenbrodt EH, Maddrey WC, Munoz SJ, Garcia-Tsao G, Bonner GF, Boyer JL, Luketic VA, Shiffman ML, Peters MG, White HM, Zetterman RK, Carithers RL Jr. The effect of ursodeoxycholic acid on the florid duct lesion of primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology.</i> 1999 Sep;30(3):602-5. Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Munoz S, Garcia-Tsao G, Bonner GF, Boyer JL, Luketic VA, Shiffman ML, Peters MG, White H, Zetterman RK, Risser R, Rossi SS, Hofmann AF. Biliary bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. <i>Hepatology.</i> 1999 Jun;29(6):1649-54. Combes B, Luketic VA, Peters MG, Zetterman RK, Garcia-Tsao G, Munoz SJ, Lin D, Flye N, Carithers RL Jr. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2004 Feb;99(2):264-8.
3	Eriksson 1997	Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, Einarsson K, Lindgren S, Wallerstedt S, Wedén M. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 1997 Feb;32(2):179-86.
4	Heathcote 1994	Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Michieletti P, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology.</i> 1994 May;19(5):1149-56. Kilmurry MR1, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, Steinbrecher UP, Sutherland LR, Williams CN, Worobetz LJ. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? <i>Hepatology.</i> 1996 May;23(5):1148-53.
5	Hwang 1993	Hwang SJ, Chan CY, Lee SD, Wu JC, Tsay SH, Lo KJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a short-term, randomized, double-blind controlled, cross-over study with long-term follow up. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 1993 May-Jun;8(3):217-23.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
6	Leuschner 1989	Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, Gatzem M, Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. <i>Gastroenterology</i> . 1989 Nov;97(5):1268-74.
7	Lindor 1994	Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML, Lange SM, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> . 1994 May;106(5):1284-90. Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. <i>Mayo Clin Proc</i> . 1994 Oct;69(10):923-9. Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Dickson ER. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> . 1996 May;110(5):1515-8. Batts KP, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Effects of ursodeoxycholic acid on hepatic inflammation and histological stage in patients with primary biliary cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1996 Nov;91(11):2314-7. Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. <i>Mayo Clin Proc</i> . 1997 Dec;72(12):1137-40. Lindor KD, Lacerda MA, Jorgensen RA, DeSotel CK, Batta AK, Salen G, Dickson ER, Rossi SS, Hofmann AF. Relationship between biliary and serum bile acids and response to ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1998 Sep;93(9):1498-504. Zukowski TH, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. <i>Am J Gastroenterol</i> . 1998 Jun;93(6):958-61. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, Dickson ER. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. <i>Liver</i> . 1999 Apr;19(2):115-21. Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2002 Oct;97(10):2647-50. Siegel JL, Jorgensen R, Angulo P, Lindor KD. Treatment with ursodeoxycholic acid is associated with weight gain in patients with primary biliary cirrhosis. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2003 Aug;37(2):183-5.
8	Oka 1990	Oka H, Toda G, Ikeda Y, Hashimoto N, Hasumura Y, Kamimura T, Ohta Y, Tsuji T, Hattori N, Namihisa T, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. <i>Gastroenterol Jpn</i> . 1990 Dec;25(6):774-80.
9	Papatheodoridis 2002	Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2002 Aug;97(8):2063-70.
10	Pares 2000	Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. <i>J Hepatol.</i> 2000 Apr;32(4):561-6.
11	Poupon 1991	<p>Poupon RE, Eschwège E, Poupon R. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. Interim analysis of a double-blind multicentre randomized trial. The UDCA-PBC Study Group. <i>J Hepatol.</i> 1990 Jul;11(1):16-21.</p> <p>Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1991 May 30;324(22):1548-54.</p> <p>Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases. <i>Biochimie.</i> 1991 Oct;73(10):1335-8. <i>N Engl J Med.</i> 1991 May 30;324(22):1548-54.</p> <p>Poupon RE, Ouguerram K, Chrétien Y, Verneau C, Eschwège E, Magot T, Poupon R. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology.</i> 1993 Apr;17(4):577-82.</p> <p>Poupon RE, Chrétien Y, Poupon R, Paumgartner G. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. <i>Hepatology.</i> 1993 Apr;17(4):599-604.</p> <p>Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. <i>N Engl J Med.</i> 1994 May 12;330(19):1342-7.</p> <p>Poupon RE, Balkau B, Guéchet J, Heintzmann F. Predictive factors in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: role of serum markers of connective tissue. <i>Hepatology.</i> 1994 Mar;19(3):635-40.</p> <p>Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. <i>J Hepatol.</i> 1999 Mar;30(3):408-12.</p> <p>Degott C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. <i>Hepatology.</i> 1999 Apr;29(4):1007-12.</p> <p>Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. <i>Hepatology.</i> 2000 Dec;32(6):1196-9.</p>
12	Turner 1994	Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, Bennett MK, Burt AD, James OF. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 1994 Mar-Apr;9(2):162-8.
13	Vuoristo 1995	<p>Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, Mattila J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. <i>Gastroenterology.</i> 1995 May;108(5):1470-8.</p> <p>Miettinen TA, Färkkilä M, Vuoristo M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J. Serum cholestanol, cholesterol precursors, and plant sterols during placebo-controlled treatment of primary biliary cirrhosis with</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>ursodeoxycholic acid or colchicine. <i>Hepatology</i>. 1995 May;21(5):1261-8.</p> <p>Kisand KE, Karvonen AL, Vuoristo M, Färkkilä M, Lehtola J, Inkovaara J, Kisand KV, Miettinen T, Krohn K, Uibo R. Ursodeoxycholic acid treatment lowers the serum level of antibodies against pyruvate dehydrogenase and influences their inhibitory capacity for the enzyme complex in patients with primary biliary cirrhosis. <i>J Mol Med (Berl)</i>. 1996 May;74(5):269-72.</p> <p>Vuoristo M, Färkkilä M, Gylling H, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Makinen J, Mattila J, Tilvis R, Miettinen TA. Expression and therapeutic response related to apolipoprotein E polymorphism in primary biliary cirrhosis. <i>J Hepatol</i>. 1997 Jul;27(1):136-42.</p>
CFALD		
1	Colombo 1996	Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. <i>Hepatology</i> . 1996 Jun;23(6):1484-90.
2	Merli 1994	Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, Goffredo F, Quattrucci S, Antonelli M, Angelico M. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> . 1994 Aug;19(2):198-203.
3	O'Brien 1992	<p>O'Brien S, Fitzgerald MX, Hegarty JE. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. <i>European Journal of Gastroenterology & Hepatology</i>. 1992, Vol 4 No 10.</p> <p>O'Brien SM, Campbell GR, Burke AF, Maguire OC, Rowlands BJ, FitzGerald MX, Hegarty JE. Serum bile acids and ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i>. 1996 May;8(5):477-83.</p>
CFALD - dodatkowe dowody naukowe		
1	Colombo 1999	Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM, Castellani MR, Comi S, Melzi ML, Giunta A. Delayed intestinal visualization at hepatobiliary scintigraphy is associated with response to long-term treatment with ursodeoxycholic acid in patients with cystic fibrosis-associated liver disease. <i>J Hepatol</i> . 1999 Oct;31(4):672-7.
2	Desmond 2007	Desmond C, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts S. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. <i>Liver Int</i> . 2007 Dec;27(10):1402-8.
3	Feigelson 1993	J Feigelson, C Anagnostopoulos, M Poquet, Y Pecau, A Munck, and J Navarro. Liver cirrhosis in cystic fibrosis- therapeutic implications and long term follow up. <i>Arch Dis Child</i> . 1993 May; 68(5): 653-657.
4	Kappler 2012	Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, Lang T, Hartl D, Hector A, Glasmacher C, Griese M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease--a retrospective long-term follow-up case-control study. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2012 Aug;36(3):266-73.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Lepage 1997	Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, Lenaerts C, Roy CC, Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. <i>J Pediatr.</i> 1997 Jan;130(1):52-8.
6	Lindblad 1998	Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. <i>Hepatology.</i> 1998 Jan;27(1):166-74.
7	Nash 2006	Nash KL, Allison ME, McKeon D, Lomas DJ, Haworth CS, Bilton D, Alexander GJ. A single centre experience of liver disease in adults with cystic fibrosis 1995-2006.
8	Nousia-Arvanitakis 2001	Nousia-Arvanitakis S, Fotoulaki M, Economou H, Xefteri M, Galli-Tsinopoulou A. Long-term prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on cystic fibrosis-related liver disease. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2001 Apr;32(4):324-8.
9	Siano 2010	Siano M, De Gregorio F, Boggia B, Sepe A, Ferri P, Buonpensiero P, Di Pasqua A, Raia V. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. <i>Dig Liver Dis.</i> 2010 Jun;42(6):428-31.
Badania wtórne		
PBC		
1	Cochrane	Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3. Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2007 Aug;102(8):1799-807. Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 3. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub2. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2001, Issue 4. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.*
2	Goulis 1999	Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. <i>Lancet.</i> 1999 Sep 25;354(9184):1053-60.
3	Shi 2006	Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2006 Jul;101(7):1529-38.
4	Zhu 2015	Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2015 Mar;94(11):e609.
CFALD		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Cheng 1997	Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related liver disease: a systematic review. J R Soc Med. 1997;90 Suppl 31:6-12.
2	Cochrane 2014	Cheng K1, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 15;12:CD000222.

* Zidentyfikowano w ramach przeglądu piśmiennictwa.

11.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 78. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Lepage G, Paradis K, Lacaille F, Sénéchal L, Ronco N, Champagne J, Lenaerts C, Roy CC, Rasquin-Weber A. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. <i>J Pediatr.</i> 1997 Jan;130(1):52-8.	brak zaprezentowania wyników oddzielnie dla grupy chorych leczonych placebo i UDCA w poszczególnych okresach badania, w związku z czym nie uznano badania za równoległe (badanie włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych)
Badania wtórne		
1	Rada G, Mac-Namara M. Is ursodeoxycholic acid effective in primary biliary cirrhosis? <i>Medwave.</i> 2014 Sep 24;14(8):e6019.	język hiszpański
2	Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2003 Nov 15;18(10):963-72.	nie podano liczby włączonych publikacji – nie przedstawiono strategii wyszukiwania badań; wyszukiwano również innych badań poza badaniami randomizowanymi (brak wyraźnego oddzielenia wyników)
3	Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, Leonardi S. Liver disease in cystic fibrosis: an update. <i>Hepat Mon.</i> 2013 Aug 14;13(8):e11215.	poglądowy i przeglądowy charakter publikacji
4	Smyth R, Jahnke N. Cochrane systematic reviews in cystic fibrosis. <i>J R Soc Med.</i> 2006;99 Suppl 46:6-12.	zestawienie badań przeglądowych dotyczących leczenia mukowiscydozy (brak ukierunkowania na schorzenia wątroby); wyszukiwanie prowadzone w jednej bazie danych – Cochrane

11.5 Model Mayo

Pomiary biochemiczne można przeliczyć na twarde punkty końcowe, czego przykładem jest model opracowany w Mayo Clinic. Jest to matematyczny model umożliwiający prognozowanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby.⁵⁴

W celu opracowania modelu wykorzystano dane 312 pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby, którzy zostali włączeni do jednego z dwóch podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w klinice Mayo, oceniających stosowanie D-penicylaminy w leczeniu PBC.⁵⁴

Model Mayo stworzono wykorzystując metodę analizy regresji wieloczynnikowej wg Cox'a, która pozwala na wyliczenie prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu jako funkcji wybranych parametrów wg wzoru:^{54, 55}

$$S(t, X_i) = \{S_0(t)\}^{expR}$$

gdzie: $S(t, X_i)$ jest prawdopodobieństwem przeżycia czasu (t) chorego z liczbą (i) ocenianych parametrów o wartościach X ; $S_0(t)$ jest podstawową (bazową) funkcją przeżycia czasu t w rozpatrywanej grupie chorych; R jest wartością wskaźnika ryzyka wyliczonego na podstawie parametrów X .

W Modelu Mayo Clinic uwzględniono następujące parametry:⁵⁴

- wiek w chwili rozpoznania PBC;
- stężenie bilirubiny w surowicy;
- stężenie albumin w surowicy;
- czas protrombinowy w sekundach;
- obecność obrzęków obwodowych.

Wzór na wskaźnik ryzyka R w tym modelu ma postać:^{54,55}

$$R = 0,871 \times \ln(\text{stężenie bilirubiny}) - 2,53 \times \ln(\text{stężenie albumin}) + 0,039 \times \text{wiek} \\ + 2,83 \times \ln(\text{czas protrombinowy}) + 0,859 \times \text{obrzęki}$$

Powyższy model jest oparty na danych uzyskanych w jednym punkcie czasowym PBC („*time-fixed*”). Najczęściej jest to moment rozpoznania choroby. Taki model nie uwzględnia czynników zależnych od czasu i zmieniających się w czasie. Jednak w wieloletnim przebiegu PBC często dochodzi do nieprzewidywanych zdarzeń, jak np. krwawienia z żyłaków przełyku lub zatrucia pokarmowego wywołającego encefalopatię, które zmuszają do wykonania nie planowanej wcześniej transplantacji. Stąd też istnieją próby stworzenia innego niż „*time-fixed*” modelu prognostycznego opartego na danych zmieniających się w czasie („*time-dependent*”). Dotychczas opublikowano dwie, różniące się metodologicznie próby stworzenia takiego modelu.⁵⁵

11.6 Skala Shwachmana-Kulczyckiego

Ocena kliniczna wg punktacji Shwachmana i Kulczyckiego (ang. *Shwachman-Kulczycki score*, SKS) jest przeprowadzana w 4 domenach: dane z wywiadu, zmiany w płucach stwierdzone badaniem fizykalnym, wzrastanie i odżywianie, zmiany radiologiczne w płucach. Każda domena ma jednakową wagę. Maksymalna ocena wynosi 100 pkt. Między 86 a 100 pkt. ocenę kliniczną chorego uznaje się za bardzo dobrą. Poniżej 40 pkt. stan kliniczny jest uznawany za ciężki.^{56,57}

Tab. 79. Ocena kliniczna wg punktacji Shwachmana i Kulczyckiego.

Ocena/postać	Liczba punktów	Dane z wywiadu	Zmiany w płucach stwierdzone badaniem fizykalnym	Wzrastanie i odżywianie	Zmiany radiologiczne w płucach
Bardzo dobra (86-100)	25	Pełna aktywność fizyczna, dobra tolerancja wysiłku, prawidłowy rozwój motoryczny, systematyczna nauka w szkole.	Nie kaszle, oddech, tętno – w granicach prawidłowych, płuca – osłuchowo i opukowo bez zmian, prawidłowa postawa, nie stwierdza się palców pałeczkowatych.	Masa ciała i wysokość > 25 centyla, prawidłowa masa i napięcie mięśni, prawidłowa podściółka tłuszczowa, dojrzałość płciowa odpowiednia do wieku, dobry apetyt, stolce prawidłowo sformowane.	Pola płucne bez zmian.
Dobra (71-85)	20	Gorsza tolerancja wysiłku, szybkie męczenie się, zmęczenie pod koniec dnia, okresowo rozdrażnienie lub bierność, systematyczne uczęszczanie do szkoły.	Sporadyczny kaszel, częstość oddechów, tętno w granicach normy, okresowo słyszalny szorstki szmer pęcherzykowy, furczenia, wydłużona faza wydechowa, dobra postawa, minimalnie zaznaczona pałeczkowatość palców.	Wysokość i masa ciała pomiędzy 25 a 10 centylem, dobre napięcie mięśniowe, nieco mniejszy fałd skórno-mięśniowy, nieznacznie opóźnione dojrzewanie płciowe, prawidłowe łaknienie, stolce częste, okresami nieprawidłowe.	Dyskretnie zaznaczony rysunek oskrzelowo-naczyniowy, nieznacznie rozdęcie płuc.
Lekka (56-70)	15	Konieczność odpoczynku w czasie dnia, szybkie męczenie się po wysiłku, uczęszczanie do szkoły.	Okresowo kaszel, szczególnie ranny, po wysiłku, oddech i tętno nieco przyspieszone, powiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej i obniżenie przepony, osłuchowo słyszalne rżżenia, furczenia; przodopochylenie barków, wyraźna	Wysokość i masa ciała na poziomie 3 centyla, niedobór masy ciała w stosunku do wysokości, zmniejszona masa i napięcie mięśni, średni niedobór tkanki podskórnej i tłuszczowej, wzdęcie brzucha, opóźnione dojrzewanie płciowe, upośledzone łaknienie, stolce	Powiększenie przednio-tylnego wymiaru klatki piersiowej, obniżenie przepony, wzmożony rysunek oskrzelowo-naczyniowy, obszary niedodmy, okresowo zmiany zapalne, rozedma średniego stopnia.

Ocena/postać	Liczba punktów	Dane z wywiadu	Zmiany w płucach stwierdzone badaniem fizykalnym	Wzrastanie i odżywianie	Zmiany radiologiczne w płucach
			pałeczkowatość palców (1-2+).	zwykle nieprawidłowo obfite, tylko okresami sformowane.	
Umiarkowana (41-55)	10	Ograniczona aktywność fizyczna i obniżona tolerancja wysiłku, duszność powysiłkowa, długotrwałe odpoczynki, nauka w domu.	Uporczywy częsty kaszel z odkształszaniem, tętno i oddech miernie przyspieszone, deformacja klatki piersiowej, rzężenia, furczenia i świsty stale obecne i często rozsiane, nieprawidłowa postawa (przodopochylenie barków), palce pałeczkowate (2-3+), często sinica.	Wysokość i masa ciała poniżej 3 centyla, niedobór masy ciała względem wysokości, hipotonia mięśniowa, skąpa tkanka podskórna tłuszczowa, brak skoku pokwitaniowego, brak łaknienia, stolce nieprawidłowe, tłuszczowate, bardzo obfite, z dużą ilością części nie strawionych.	Znacznie zwiększenie wymiaru przednio-tylnego klatki piersiowej, wyraźne spłaszczenie przepony, zmiany okołoskrzelowe, segmentarna lub płatowa niedodma, nadmierne upowietrzenie, trwałe ogniska zapalne, umiejscowione zmiany torbielowate.
Ciężka (40 i mniej)	5	Wybitnie upośledzona aktywność fizyczna, stała duszność, stałe pozostawanie w łóżku lub na fotelu.	Uporczywy, często napadowy kaszel, czasami z wymiotami, krwiopluciem, częsty oddech, tachykardia, beczkowata klatka piersiowa, rozsiane stałe rzężenia, furczenia i świsty, nieprawidłowa postawa, wybitna pałeczkowatość palców (3-4+), sinica.	Wyniszczenie, zahamowanie wzrastania, podskórna tkanka tłuszczowa w zaniku, duży, powiększony brzuch, obfite, częste, tłuszczowate stolce, wypadania odbytu.	Płatowe lub rozległe zmiany niedodmowe i zapalne, rozległe zmiany torbielowate, wybitne cechy rozdęcia płuc (rozedmy), rozstrzenie, ropnie płuc.

Na podstawie: "Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy" Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Karpacz – Warszawa, maj – październik 2002. Wydanie II.

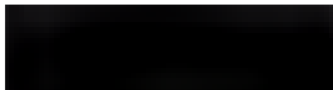


11.7 Krytyczna ocena badań

Poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego oraz krytyczną ocenę opracowań wtórnych.

Tab. 80. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Battezzatti 1993					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	7 ośrodków we Włoszech <u>Sponsor badania:</u> leki dostarczone przez ABC Farmaceutici, Torino, Włochy	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 500 mg/d (8,7 mg/kg m.c.), N=44 PLA, N=44 	<ul style="list-style-type: none"> stężenie bilirubiny; ocena intensywności świądu; ocena aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza); ocena parametrów laboratoryjnych (morfologia krwi, standardowe testy czynności wątroby, ocena przeciwciał przeciwmitochondrialnych, stężenie lipidów, albumin, globuliny i immunoglobulin w osoczu, czas protrombinowy, stężenie kreatyniny, mocznika, prealbuminy, kwasów żółciowych i peptydu prokolagenu typu III w osoczu). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby (świąd w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania lub stężenie bilirubiny >2 mg/dl w dwóch testach w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania); dotądnie przeciwciała przeciwmitochondrialne i potwierdzona histologicznie choroba, lub spełnienie 3 spośród kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej >2 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M \geq 280 mg/dl, świąd lub stężenie bilirubiny >2 mg/dl, pozytywny wynik testu Schirmera; brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony radiologicznie lub ultrasonograficznie. 			<ul style="list-style-type: none"> poziom bilirubiny w surowicy >10 mg/dl; wodobrzusze; wcześniejsze krwawienie z żyłaków przetyku; encefalopatia; nowotwór; uzależnienie od alkoholu. 		
Komentarz					



Combes 1995					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	6 ośrodków w USA <u>Sponsor badania:</u> badanie finansowane częściowo z grantu Ciba-Geigy	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none">UDCA 10-12 mg/kg m.c., N=77PLA, N=74	<ul style="list-style-type: none">niepowodzenie leczenia: zgon przed przeszczepem; przeszczep wątroby; krwawienie z żyłaków przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa (kiedy nie występowała w momencie włączenia do badania); rozwój żyłaków przełyku; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania);poziom markerów cholestazy (stężenie bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferaza w surowicy) i aminotransferaz;analiza histologiczna wątroby;stężenie kwasów żółciowych.	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none">chorzy z potwierdzoną histologicznie objawową pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą ≥ 6 mies.;poziom fosfatazy alkalicznej $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy;dotądnie przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni, jeśli inne kryteria diagnostyczne zostały spełnione);brak niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii.			Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none">leczenie immunosupresyjne lub przeciwzapalne, lub stosowanie ursodiolu w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania;nawracające krwawienie z żyłaków przełyku, encefalopatia lub wodobrzusze odporne na leczenie;poziom bilirubiny w surowicy ≥ 20 mg/dl;ciąża;wiek < 19 lat;inne przyczyny choroby wątroby.		
Komentarz					

Eriksson 1997					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	6 ośrodków w Szwecji <u>Sponsor badania:</u> Meda AB, Searle AB, Swedish Medical Research Council	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 0,5 g/d, N=60 PLA, N=56 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez przeszczepu wątroby; parametry biochemiczne (bilirubina całkowita, aminotransferazy, fosfataza alkaliczna, γ-glutamylotransferaza, albumina, immunoglobulin, czynniki krzepnięcia, cholesterol, trójglicerydy, kreatynina, α-fetoproteina, kwasy żółciowe); analiza histologiczna wątroby; ocena nasilenia objawów choroby (świąd, zmęczenie, wodobrzusze, żółtaczka). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym i trwającą >6 mies.; wiek >19 lat; co najmniej 2 spośród wymienionych kryteriów: dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne, poziom fosfatazy alkalicznej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy, poziom immunoglobulin M >1,5 razy powyżej górnej granicy normy. 		<ul style="list-style-type: none"> ciężka schyłkowa niewydolność wątroby; ciąża; uzależnienie od alkoholu lub narkotyków. 			
Komentarz					



Heathcote 1994					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	11 ośrodków w Kanadzie Sponsor badania: badanie finansowane z grantu The Medical Research Council of Canada	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby Horyzont czasowy: 2 lata	<ul style="list-style-type: none">UDCA 14 mg/kg m.c./d, N=111PLA, N=111	<ul style="list-style-type: none">zgon lub konieczność przeszczepu wątroby;parametry biochemiczne (poziom bilirubiny);poziom markerów cholestazy w surowicy (fosfataza alkaliczna, aminotransferazy, cholesterol);poziom immunoglobulin;objawy choroby i analiza histologiczna wątroby.	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none">chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym;dodatknie przeciwciała przeciwmitochondrialne;poziom fosfatazy alkalicznej powyżej górnej granicy normy;wiek > 18 lat;brak stosowania kolchicyny przez 3 mies. przed włączeniem do badania.			<ul style="list-style-type: none">planowany przeszczep;konieczność przyjmowania leków indukujących enzymy;ciąża;ciężka choroba współistniejąca, która może wpłynąć na przeżycie w ciągu 5 lat od włączenia do badania.		
Komentarz					

Hwang 1993					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne typu <i>crossover</i> , z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek w Chinach <u>Sponsor badania:</u> badanie finansowane z grantu <i>National Institute of Health, Taiwan, Republic of China</i>	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 3 mies.*	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 600 mg/d**, N=6 PLA, N=6 	<ul style="list-style-type: none"> objawy kliniczne choroby; parametry biochemiczne (poziom albuminy, bilirubiny, cholesterolu, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (typowe zmiany histologiczne dla choroby stopnia I-IV); poziom fosfatazy alkalicznej i γ-glutamylotransferazy powyżej górnej granicy normy; brak zaburzeń w przewodach żółciowych stwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego lub endoskopowej cholangiografii; dotadnie przeciwciała przeciwmitchondrialne; podwyższony poziom IgM, IgG lub IgA. 		<ul style="list-style-type: none"> stosowanie kolchicyny. 			
Komentarz					
* 3 mies. stosowania jednej terapii, następnie po zmianie leczenia (<i>crossover</i>) 3 mies. stosowania drugiej terapii; ** 2 chorych z gr. placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie.					

Leuschner 1989

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 10 mg/kg m.c./d, N=10 PLA, N=10* 	<ul style="list-style-type: none"> analiza histologiczna wątroby; parametry laboratoryjne (w tym: poziom białych i czerwonych krwinek, aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, enzymów trzustkowych, cholesterolu, ocena czynników krzepnięcia, poziom immunoglobulin) 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 4

Kryteria włączenia

- chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym (stopień zaawansowania I-III);
- co najmniej 3 spośród wymienionych kryteriów: poziom fosfatazy alkalicznej $\geq 1,7$ razy powyżej górnej granicy normy, poziom γ -glutamylotransferazy ≥ 5 razy powyżej górnej granicy normy; poziom immunoglobulin M ≥ 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;
- brak innych chorób potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, lub endoskopowej cholangiografii.

Kryteria wykluczenia

- potwierdzone endoskopowo żylaki przełyku;
- wodobrzusze;
- ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki;
- niewydolność serca lub nerek;
- ciąża;
- wiek < 30 lat;
- uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;
- stosowanie glukokortykosteroidów, azatiopryny lub innych leków immunosupresyjnych, penicylaminy, kolchicyny, chlorochiny, cholestyraminy, kwasu ursodeoksycholowego, kwasu chenodeoksycholowego, hormonów płciowych, salicylanów lub leków o znanej hepatotoksyczności w ciągu 4 mies. przed włączeniem do badania.

Komentarz

* 2 chorych z gr. placebo przerwało badanie z przyczyn niezależnych i nie zostało uwzględnionych w analizie

Lindor 1994					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd <u>Sponsor badania:</u> Falk Pharma i Interfalk	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> średnio: 2 lata (zakres: 1-48 mies.)	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 13-15 mg/kg m.c./d, N=89 PLA, N=91 	<ul style="list-style-type: none"> czas do niepowodzenia leczenia (zgon; przeszczep wątroby; progresja histologiczna o dwa stopnie lub marskość wątroby; rozwój żylaków przełyku, wodobrzusza lub encefalopatii; podwojenie stężenia bilirubiny w surowicy; znaczne pogorszenie zmęczenia lub świądu; niezdolność do tolerowania leku; dobrowolne przerwanie badania). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby trwającą co najmniej 6 mies., potwierdzoną badaniem histologicznym; poziom fosfatazy alkalicznej >1,5 razy powyżej górnej granicy normy; dodatknie przeciwciała przeciwmitochondrialne; brak niedrożności dróg żółciowych potwierdzony przy pomocy badania ultrasonograficznego, tomografii komputerowej lub endoskopowej cholangiografii. 		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie kwasem ursodeoksycholowym, kolchicyną, kortykosteroidami, azatiopryną, cyklosporyną, chlorambucylem, metotreksatem lub penicylaminą w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania; przewidywana konieczność przeszczepu wątroby w ciągu 1 roku (na podstawie modelu przeżycia); nawracające krwawienie żylaków przełyku, encefalopatia lub wodobrzusze odporne na leczenie moczopędna; ciąża; wiek <18 lat lub >70 lat; inne współistniejące choroby wątroby. 			
Komentarz					

Oka 1990

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd <u>Sponsor badania:</u> <u>badanie</u> finansowane z grantu Japanese Ministry of Public Health and Welfare	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 600 mg/d*, N=22 PLA, N=23 	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, stężenie bilirubiny w surowicy, poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgM i przeciwciał przeciwmitochondrialnych); stężenie kwasów żółciowych w surowicy. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym. 		<ul style="list-style-type: none"> poziom bilirubiny w surowicy >10 mg/dl; poziom albuminy w surowicy <2,5 g/dl; wodobrzusze odporne na leczenie; encefalopatia wątrobową; cięża; powikłania związane z ciężkimi chorobami współistniejącymi; wcześniejsze leczenie kortykosteroidami, 6-merkaptouryną, azatiopryną, D-penicylaminą, chlorambucylem, kolchicyną, kwasem ursodeoksycholowym, kwasem chenodeoksycholowym i innymi lekami, które wpływają na wydzielanie żółci, w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania. 			
Komentarz					
* 10 mg/kg m.c. przy założeniu masy ciała na poziomie 60 kg.					

Papatheodoridis 2002					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją*	1 ośrodek w Grecji <u>Sponsor badania:</u> badanie finansowane z grantu Galenica Hellas oraz przez Greek Ministry of Health and Welfare	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> mediana 7,3 roku w gr UDCA i 8,1 roku w grupie kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 12-15 mg/kg m.c., N=43 brak stosowania UDCA, N=43** 	<ul style="list-style-type: none"> rozwój dekompensacji marskości wątroby (rozwój wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii wątrobowej lub zwiększenie stężenia bilirubiny do >10 mg/dl); przeszczep wątroby; zgon związany z chorobami wątroby i zgon z pozostałych przyczyn; przeżycie bez przeszczepu wątroby; parametry laboratoryjne (badania czynności wątroby, czas protrombinowy, pełna morfologia krwi). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z objawową pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; dotądnie przeciwciała przeciwmitchondrialne; poziom fosfatazy alkalicznej >2 razy powyżej górnej granicy normy. 			<ul style="list-style-type: none"> niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub inna przyczyna choroby wątroby, tj. wirus zapalenia wątroby typu B lub C, alkoholowa choroba wątroby, niedobór α1-antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; wiek >70 lat; leczenie immunosupresyjne 12 mies. przed włączeniem do badania; od 1990 roku także: zdekompensowana marskość wątroby i/lub poziom bilirubiny \geq3 mg/dl. 		
Komentarz					
* brak danych dotyczących zaślepienia.					

Pares 2000

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	16 ośrodków w Hiszpanii <u>Sponsor badania:</u> badanie zostało częściowo sfinansowane z grantu <i>the Fondo de Investigación Sanitaria</i> , kapsułki UDCA i placebo zostały dostarczone przez <i>Zambon S. A., Laboratorio Farmaceutico</i>	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> mediana obserwacji 3,4 lata (0,3-6,1 roku)	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 14-16 mg/kg m.c./d, N=99 PLA, N=93 	<ul style="list-style-type: none"> czas do zgonu lub przeszczepu wątroby parametry kliniczne i biochemiczne: odsetek występowania: wodobrzusza, encefalopatii, UGB, hepatomegalii i splenomegalii; ciężkość świądu, zmęczenia, przebarwień i kępek żółtych (żółtaków); stężenie bilirubiny, AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, ANA, SMA, hemoglobiny, płytek krwi; wskaźnik protrombinowy; parametry histologiczne wątroby; zdarzenia niepożądane. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby spełniającą następujące kryteria: potwierdzono w biopsji wątroby w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania, poziomami fosfatazy alkalicznej > 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku negatywnych wyników badań chorzy byli włączeni do badania jeżeli spełniali pozostałe kryteria diagnozy choroby bez dowodów niedrożności zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych). 		<ul style="list-style-type: none"> wiek >72 lat; leczenie w okresie 6 m-cy przed włączeniem do badania lekami immunosupresyjnymi takimi jak kolchicina, penicylamina, kortykosteroidy, cyklosporyna, metotreksat lub kwasu ursodeoksycholowego; oczekiwana długość życia <6 m-cy; uzależnienie od narkotyków; ciąża; chorzy z cechami innych chorób wątroby takich jak WZW B, WZW C, alkoholowa choroba wątroby, niedobór alfa1-antytrypsyny, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, marskość kryptogenna wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. 			
Komentarz					

Poupon 1991					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd (ośrodki we Francji) <u>Sponsor badania:</u> badanie było częściowo sponsorowane przez <i>Synthelabo-Recherche, Jouveinal, Interfalk, Canadian Medical Research</i>	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 13-15 mg/kg m.c./d, N=73 PLA, N=73 	<ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie leczenia (podwojenie stężenia bilirubiny do ponad 70 µmol/l lub stężenie >200 µmol/l w 2 kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 3 m-cy; wystąpienie ciężkich powikłań, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego (żylaki odbytu), wodobrzusze lub encefalopatia; wystąpienie zdarzeń niepożądanych; parametry kliniczne i biochemiczne: stężenie bilirubiny, AspAT, ALAT, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy, cholesterolu, albumin, IgG, IgA, IgM, AMA, gamma-globulin; wskaźnik protrombinowy; ocena ryzyka w skali Mayo; parametry histologiczne wątroby; przestrzeżenie leczenia (ang. compliance). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> obecność cech klinicznych i histologicznych zgodnych z diagnozą pierwotnej żółciowej marskości wątroby, aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy > 2 razy powyżej górnej granicy normy, dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne. 			<ul style="list-style-type: none"> leczenie w okresie 6 m-cy przed włączeniem do badania lekami takimi jak: ursodiol, azatiopryna, cholrambucyl, kolchicyna, kortykosteroidy, D-penicylamina i cyklosporyna; stężenie bilirubiny w surowicy >150 µmol/l, stężenie albumin w surowicy <25 g/l; aktywne lub występujące w przeszłości krwawienia z przewodu pokarmowego (z żyłaków przełyku), obecna lub występująca w przeszłości niedrożność zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych; nadmierne spożycie alkoholu (> 50 g/d); pozytywny wynik badania na WZW B. 		
Komentarz					

Turner 1994

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 ośrodek <u>Sponsor badania:</u> leki dostarczone przez <i>Thames Laboratories, Wrexham, Walia</i>	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> UDCA ok. 10 mg/kg m.c./d, n=22 PLA, n=24 	<ul style="list-style-type: none"> ocena intensywności świądu; parametry histologiczne wątroby; niepowodzenie leczenia (konieczność przeszczepu wątroby, zgon); parametry biochemiczne: poziom fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny, albumin, immunoglobulin). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; dotądnie przeciwciała przeciwmitochondrialne; nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby; brak stosowania leków, które mogłyby wpłynąć na przebieg choroby w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania. 		<ul style="list-style-type: none"> bd 			
Komentarz					

Vuoristo 1995					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	bd <u>Sponsor badania:</u> badanie finansowane z grantu <i>Finnish Foundation for Gastroenterological Research</i> i the <i>Mary and Georg C. Ehrnrooth Foundation</i> , leki dostarczone przez Leiras Oy	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 12-15 mg/kg m.c./d, n=30 kolchicyna 1 mg/d, N=29 PLA, n=31 	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne: badania czynności wątroby (stężenie albuminy, aminotransferaz, γ-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, czas trombinowy), stężenie immunoglobulin, cholesterolu, trójglicerydów; parametry histologiczne wątroby; ocena świądu, zmęczenia, anoreksji i zdarzeń niepożądanych. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 5
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby potwierdzoną badaniem histologicznym; podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy; dotądnie przeciwciała przeciwmitochondrialne (w przypadku ujemnego wyniku testu chorzy mogli zostać włączeni jeśli inne kryteria były spełnione oraz zostały wykluczone inne przyczyny choroby wątroby, a drożność dróg żółciowych została oceniona przy pomocy endoskopowej cholangiografii); ujemny wynik badania na WZW B i WZW C. 		<ul style="list-style-type: none"> schyłkowa pierwotna żółciowa marskość wątroby; stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na przebieg choroby; stężenie bilirubiny >150 μmol/l; stężenie albuminy w surowicy <25 g/l; wskaźnik protrombinowy <50% w dwóch kolejnych pomiarach; wodobrzusze odporne na leczenie; konieczność transplantacji wątroby; stosowanie kolchicyny, kwasu ursodeoksycholowego, D-penicylaminy lub leków immunosupresyjnych (kortykosteroidów, azatiopryny, cyklosporyny, metotreksatu) w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania. 			
Komentarz					

Colombo 1996

metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	punkty końcowe	ocena jakości badania
wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (badanie czynnikowe)	12 ośrodków we Włoszech bd o sponsorze	55 chorych, 1 rok chorzy z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA 10-20 mg/kg m.c. + TAU, N=15 • UDCA 10-20 mg/kg m.c., N=15 • PLA + TAU, n=12 • PLA, N=13 	<ul style="list-style-type: none"> • parametry klinicznie istotne i stan odżywienia (ocena wg skali Shwachmana-Kulczyckiego*, wydalanie tłuszczu w kale, poziom prealbuminy w surowicy, stężenie lipidów, czas protrombinowy, poziom kreatyniny w moczu); • aktywność enzymów wątrobowych w surowicy (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna). 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątroby z utrzymującymi się zmianami aktywności enzymów wątrobowych w surowicy; • przewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: hepatomegalia potwierdzona badaniem ultrasonograficznym (powiększenie wątroby, niejednorodna echogeniczność, nieregularna powierzchnia), nieprawidłowe wyniki biochemiczne (aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy w surowicy), utrzymujące się co najmniej 1 rok; • aktywność aminotransferaz i γ-glutamylotransferazy >1,5 razy powyżej górnej granicy normy w co najmniej 3 pomiarach w ciągu roku. 			<ul style="list-style-type: none"> • wiek <3 lat; • poziom bilirubiny >3mg/dl; • wodobrzusze; • przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby; • wcześniejsze epizody krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatia lub zespolecie wrotno manewrowe; • leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • udział w innych badaniach kwasu ursodeoksycholowego. 		
Komentarz					
* opis w aneksie 11.6.					

Merli 1994					
metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe	ocena jakości badania
jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne typu crossover, z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	1 ośrodek we Włoszech. bd o sponsorze	51 chorych, 6 mies. chorzy z mukowiscydozą	<ul style="list-style-type: none"> UDCA 12 mg/kg m.c., N=19 UDCA 12 mg/kg m.c. + TAU, N=23 PLA=19/23 	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby; cena stan odżywienia – BMI, ocena fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia, ocena obwodu mięśni ramienia; ocena składu kwasów żółciowych w żółci z dwunastnicy. 	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z mukowiscydozą; objawy niedożywienia – ≤ 90 percentyla dla wagi; wiek >6 lat; przestrzeganie zaleceń w ramach wcześniej stosowanej terapii; brak leczenia UDCA w wywiadzie. 			<ul style="list-style-type: none"> bd 		
komentarz					

O'Brien 1992



metoda badania	liczba i lokalizacja ośrodków, sponsor badania	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe	ocena jakości badania
jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	1 ośrodek we Irlandii. bd o sponsorze	12 chorych, 6 mies. chorzy z mukowiscydozą i zaburzeniami czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none">UDCA 20 mg/kg m.c., N=6PLA=6	<ul style="list-style-type: none">parametry laboratoryjne oceny funkcji wątroby (aminotransferazy, γ-glutamylotransferaza, 5-nukleotydaza, fosfataza alkaliczna);ocena funkcji badaniem scyntygraficznym (^{49m}Tc-DISIDA) i badaniem angiografii indocyjaninowej (ICG);cena stan odżywienia – masa ciała, ocena fałdów skórnych.	Wg AOTMiT: IIA Wg JADAD: 3
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none">chorzy z mukowiscydozą i przewlekłą chorobą wątrobyprzewlekła choroba wątroby zdefiniowana jako: powiększenie wątroby – 12 cm w badaniu palpacyjnym; i/lub powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym lub USG; i/lub nieprawidłowe wyniki enzymów wątrobowych utrzymujące się przez 6 mies. (γ-glutamylotransferazy >50 IU/l, 5-nukleotydaza >15 IU/l).					bd
komentarz					

Cochrane				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	RCT	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> UDCA PLA lub brak leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> zgon, przeszczep wątroby, zgon/przeszczep wątroby, zdarzenia niepożądane (ZN), pogorszenie stopnia zaawansowania histologicznego, inne wybrane zdarzenia, stężenie bilirubiny w surowicy, $\mu\text{mol/l}$, aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy, U/l, stężenie gamma-glutamylotransferazy, U/l, aktywność aminotransferazy asparaginianowej, U/l, aktywność aminotransferazy alaninowej, U/l, stężenie cholesterolu całkowitego, mmol/l, stężenie IgM w osoczu, g/l.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
<i>The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, ScienceCitation Index Expanded, LILACS, Clinicaltrials.gov i the WHO International Clinical Trials Registry Platform</i>			16 badań (14 badań dla UDCA vs placebo i 2 badania dla UDCA vs brak leczenia)	
komentarz				

Goulis 1999

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT i faz typu switch-over	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby; średni okres obserwacji dłuższy niż 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA • PLA 	<ul style="list-style-type: none"> • zgon, • zgony związane z chorobami wątroby, • przeszczep wątroby, • zgon/przeszczep wątroby, • zdarzenia niepożądane (ZN), • powikłania w następstwie chorób wątroby, • niepowodzenie leczenia.
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
MEDLINE i EMBASE z datą odcięcia do lipca 1998 roku		11 badań RCT i 6 raportów dotyczących faz switch-over (dotyczące przedłużonych obserwacji badań RCT, w których chorzy leczeni placebo przeszli na leczenie UDCA)		
komentarz				

Shi 2006				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przeгляд systematyczny z metaanalizą	badania RCT i i raporty dotyczące przedłużonych obserwacji	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA • PLA 	<ul style="list-style-type: none"> • zgon, • zgony związane z chorobami wątroby, • przeszczep wątroby, • zgon/przeszczep wątroby, • dekompensacja marskości wątroby, • zdarzenia niepożądane (ZN).
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Science Citation Index i PUBMED z datą odcięcia do listopada 2005 roku		7 badań RCT i 6 raportów dotyczących przedłużonych obserwacji tych badań		
komentarz				

**Zhu 2015**

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania RCT i i raporty dotyczące przedłużonych obserwacji	chorzy z pierwotną żółciową marskością wątroby	<ul style="list-style-type: none"> UDCA oraz terapie skojarzone UDCA metotreksat, kortykosteroidy, kolchicyna i bezafibrat 	<ul style="list-style-type: none"> zgon/przeszczep wątroby, zdarzenia niepożądane (ZN).
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
PubMed, the Cochrane Library i Scopus z datą odcięcia do 31 sierpnia 2014 r.		31 publikacji, w tym 13 dotyczących UDCA w monoterapii w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia, które włączono również do niniejszej analizy		
komentarz				

Cheng 1997

metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny*	badania RCT	dorośli i dzieci z mukowiscydozą, niezależnie od stopni zaawansowania uszkodzeń wątroby i mukowiscydozy	<ul style="list-style-type: none"> UDCA placebo lub brak leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała, zmiana grubości fałdu skórniego, zmiany aktywności enzymów wątrobowych.
przeszukane bazy danych, data odcięcia		włączone badania		
Medline i Embase; data odcięcia: bd		3 badania RCT		
komentarz				
*Z powodu braku odpowiednich danych odnośnie predefiniowanych punktów końcowych autorzy przeglądu nie zamieścili formalnej metaanalizy wyników badań.				

Cochrane 2014				
metoda badania	rodzaj badań	populacja (horyzont czasowy)	interwencje	oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z mukowiscydozą	<ul style="list-style-type: none"> • UDCA • placebo lub brak leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • zgon; • zgony związane z chorobami wątroby; • brak normalizacji aktywności jakiegokolwiek ,raportowanego enzymu wątrobowego; • brak normalizacji aktywności wszystkich raportowanych enzymów wątrobowych; • brak normalizacji aktywności 5'-nukleotydyazy; • brak normalizacji aktywności transaminazy aspartanowej; • brak normalizacji aktywności transaminazy alaninowej; • brak normalizacji aktywności transferazy γ-glutaminowej; • potrzeba przeszczepu wątroby; • zmiana wagi, kg; • eskalacja nadciśnienia wrotnego; • eskalacja powikłań lub nadciśnienia wrotnego.
przeszukane bazy danych, data odcięcia			włączone badania	
rejestr <i>Cochrane Group's Cystic Fibrosis Trials Register</i> – wyniki wyszukiwania z: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE oraz EMBASE, czasopism: <i>Pediatric Pulmonology</i> i <i>the Journal of Cystic Fibrosis</i> i prac nieopublikowanych; data ostatniego wyszukiwania w rejestrze: 29 maja 2014 r.			3 badania RCT (2 badania: UDCA vs placebo i 1 badanie: UDCA vs brak leczenia)	
komentarz				

11.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	22	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1 i 3.2	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1 i 3.2	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1 i 3.2	
	metodyki badań?	3.1 i 3.2	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2.4, 5, 6	
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.3	
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.4	
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej	4.2.1	

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
wykazanie:		
- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.5	
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.4	
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	11.1, 5.2, 6.1, 6.1.3	
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	5.2 i 6.1.3	
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Tak
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	20
Tab. 2. Pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium - dane epidemiologiczne dla Polski.....	22
Tab. 3. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą - dane epidemiologiczne dla Polski.....	22
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.06.2015 r.....	26
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 29.06.2015 r.....	28
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 29.06.2015 r.....	28
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 29.06.2015 r.....	29
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 29.06.2015 r.....	30
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w mukowiscydozie w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 29.06.2015 r.....	30
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 29.06.2015 r.....	31
Tab. 11. Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych włączonych do analizy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UDCA w pierwotnej żółciowej marskości wątroby.....	37
Tab. 12. Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych włączonych do analizy dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UDCA w mukowiscydozie.....	41
Tab. 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	48
Tab. 14. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	51
Tab. 15. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	53
Tab. 16. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów.....	55
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach klinicznych.....	62
Tab. 18. Charakterystyka populacji docelowej - pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	66
Tab. 19. Charakterystyka populacji docelowej - pierwotna żółciowa marskość wątroby, parametry laboratoryjne.....	69
Tab. 20. Charakterystyka populacji docelowej - pierwotna żółciowa marskość wątroby, parametry laboratoryjne cd.....	72
Tab. 21. Charakterystyka populacji docelowej - mukowiscydoza.....	76
Tab. 22. Charakterystyka populacji docelowej - mukowiscydoza, cd.....	76

Tab. 23. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.....	78
Tab. 24. Charakterystyka populacji docelowej – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cd.....	79
Tab. 25. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%).....	81
Tab. 26. Chorzy, którzy przegrali badania UDCA vs PLA, PBC.....	84
Tab. 27. Chorzy, którzy przegrali badania UDCA vs PLA, CFALD.....	87
Tab. 28. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby.....	89
Tab. 29. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Przeżycie bez przeszczepu wątroby.....	90
Tab. 30. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń.....	95
Tab. 31. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia.....	97
Tab. 32. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie.....	98
Tab. 33. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie.....	100
Tab. 34. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena świądu i zmęczenia.....	104
Tab. 35. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby.....	105
Tab. 36. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena pozostałych objawów choroby.....	113
Tab. 37. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące.....	114
Tab. 38. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.....	118
Tab. 39. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego.....	119
Tab. 40. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne.....	123
Tab. 41. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania.....	128
Tab. 42. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej.....	134
Tab. 43. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena ryzyka w skali Mayo.....	137
Tab. 44. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna.....	138
Tab. 45. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna na koniec badania.....	146
Tab. 46. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.....	148
Tab. 47. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych.....	149
Tab. 48. Analiza bezpieczeństwa: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA, PBC – zestawienie wyników.....	154
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane.....	155
Tab. 50. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie wyników po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.....	159
Tab. 51. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie zmiany wyników laboratoryjnych po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.....	160
Tab. 52. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – zestawienie zmiany wyników laboratoryjnych po 6 miesiącach stosowania UDCA, mukowiscydoza.....	161
Tab. 53. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry nielaboratoryjne.....	162
Tab. 54. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.....	164
Tab. 55. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne.....	171
Tab. 56. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA – zestawienie wyników: liczba zgonów, przeszczepów wątroby i przeżycie bez przeszczepu wątroby.....	205

Tab. 57. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: ocena świądu i zmęczenia.....	209
Tab. 58. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: stopień przestrzegania zaleceń, niepowodzenie leczenia i ocena objawów choroby.....	212
Tab. 59. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: objawy choroby.....	215
Tab. 60. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: objawy choroby cd.....	217
Tab. 61. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: ocena stopnia zaawansowania histologicznego i ocena ryzyka w skali Mayo.....	220
Tab. 62. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne.....	222
Tab. 63. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne - wartości końcowe.....	224
Tab. 64. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne - wartości końcowe cd.....	227
Tab. 65. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne - wartości końcowe cd.....	230
Tab. 66. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne - zmiana względem wartości początkowych.....	231
Tab. 67. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: parametry laboratoryjne - zmiana względem wartości początkowych cd.....	233
Tab. 68. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: analiza histologiczna.....	234
Tab. 69. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: analiza histologiczna.....	235
Tab. 70. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: ocena histologiczna na koniec badania.....	236
Tab. 71. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: ocena histologiczna - zmiana w odniesieniu do wartości początkowych.....	237
Tab. 72. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: inne.....	237
Tab. 73. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: analiza kwasów żółciowych.....	239
Tab. 74. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: analiza kwasów żółciowych cd.....	241
Tab. 75. Analiza skuteczności: UDCA vs PLA/brak stosowania UDCA - zestawienie wyników: schorzenia współistniejące.....	242
Tab. 76. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	244
Tab. 77. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	245
Tab. 78. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	251
Tab. 79. Ocena kliniczna wg punktacji Shwachmana i Kulczyckiego.....	254
Tab. 80. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	257

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kwasu ursodeoksycholowego (diagram QUOROM/PRISMA).....	44
Ryc. 2. Chorzy, którzy przzerwali badania UDCA vs PLA, PBC (RR).....	85
Ryc. 3. Chorzy, którzy przzerwali badania UDCA vs PLA, PBC (RD).....	86
Ryc. 4. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 1 (RR).....	91
Ryc. 5. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 1 (RD).....	92
Ryc. 6. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 2 (RR).....	93
Ryc. 7. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Zgon lub przeszczep wątroby cz. 2 (RD).....	94
Ryc. 8. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Przeżycie bez przeszczepu wątroby (MD).....	95
Ryc. 9. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń (RR).....	95
Ryc. 10. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Stopień przestrzegania zaleceń (RD).....	96
Ryc. 11. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia (RR).....	97
Ryc. 12. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Niepowodzenie leczenia (RD).....	97
Ryc. 13. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie (RR).....	99
Ryc. 14. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena objawów choroby łącznie (RD).....	99
Ryc. 15. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie (RR).....	102
Ryc. 16. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Świąd i zmęczenie (RD).....	103
Ryc. 17. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena świądu i zmęczenia (MD).....	104
Ryc. 18. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 1 (RR).....	107
Ryc. 19. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 1 (RD).....	108
Ryc. 20. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 2 (RR).....	109
Ryc. 21. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 2 (RD).....	110
Ryc. 22. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 3 (RR).....	111
Ryc. 23. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Pozostałe objawy choroby cz. 3 (RD).....	112
Ryc. 24. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena pozostałych objawów choroby (MD).....	113
Ryc. 25. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące (RR).....	115
Ryc. 26. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Schorzenia współistniejące (RD).....	116
Ryc. 27. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (RR).....	120
Ryc. 28. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (RD).....	121
Ryc. 29. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena stopnia zaawansowania histologicznego (MD).....	122
Ryc. 30. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne (RR).....	125
Ryc. 31. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Parametry laboratoryjne (RD).....	126
Ryc. 32. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 1 (MD).....	130
Ryc. 33. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 2 (MD).....	131

Ryc. 34. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 3 (MD).....	131
Ryc. 35. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 4 (MD).....	132
Ryc. 36. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych na koniec badania cz. 5 (MD).....	133
Ryc. 37. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej cz. 1 (MD).....	135
Ryc. 38. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Wartości parametrów laboratoryjnych – zmiana od wartości początkowej cz. 2 (MD).....	136
Ryc. 39. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena ryzyka w skali Mayo (MD).....	137
Ryc. 40. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 1 (RR).....	140
Ryc. 41. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 1 (RD).....	141
Ryc. 42. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 2 (RR).....	142
Ryc. 43. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 2 (RD).....	143
Ryc. 44. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 3 (RR).....	144
Ryc. 45. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza histologiczna cz. 3 (RD).....	145
Ryc. 46. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna na koniec badania (MD).....	147
Ryc. 47. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Ocena histologiczna – zmiana od wartości początkowej.....	148
Ryc. 48. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 1.....	151
Ryc. 49. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 2.....	152
Ryc. 50. Analiza skuteczności UDCA vs PLA – PBC. Analiza kwasów żółciowych cz. 3.....	153
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane (RR).....	156
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa UDCA vs PLA – PBC. Zdarzenia niepożądane (RD).....	156
Ryc. 53. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry nielaboratoryjne.	163
Ryc. 54. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 1 (MD).....	166
Ryc. 55. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 2 (MD).....	167
Ryc. 56. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 3 (MD).....	167
Ryc. 57. Ocena skuteczności UDCA vs PLA – mukowiscydoza, parametry laboratoryjne cz. 4 (MD).....	168

Piśmiennictwo

- ¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Proursan®.
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12173> [dostęp 03.07.2015 r.].
- ² Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. www.aotm.gov.pl [dostęp 03.06.2014 r.].
- ³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ⁴ Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r.
[file:///C:/Users/B5400/Downloads/ludnosc_stan_i_struktura_ludnosci_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytoryalnym_w_2014_stan_31_xii%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/B5400/Downloads/ludnosc_stan_i_struktura_ludnosci_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytoryalnym_w_2014_stan_31_xii%20(2).pdf) [dostęp 01.07.2015 r.].
- ⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Bramitob (tobramycyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-7/2013. Data ukończenia: 26 czerwca 2013 r.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/081/AWA/081_AWA_OT_4351_7_Bramitob_zakazenia_pluc_CF_2013.06.27.pdf [dostęp 13. 07.2015 r.].
- ⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. (<http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-lipca-2015-r.>) [dostęp 13.07.2015 r.].
- ⁷ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ⁸ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.
- ⁹ Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD000551. DOI: 10.1002/14651858.CD000551.pub3.
- ¹⁰ Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1053-60.

-
- ¹¹ Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1529-38.
- ¹² Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Mar;94(11):e609.
- ¹³ Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related liver disease: a systematic review. *J R Soc Med*. 1997;90 Suppl 31:6-12.
- ¹⁴ Cheng K1, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 15;12:CD000222.
- ¹⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ¹⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ¹⁷ Battezzati PM, Podda M, Bianchi FB, Naccarato R, Orlandi F, Surrenti C, Pagliaro L, Manenti F. Ursodeoxycholic acid for symptomatic primary biliary cirrhosis. Preliminary analysis of a double-blind multicenter trial. Italian Multicenter Group for the Study of UDCA in PBC. *J Hepatol*. 1993 Mar;17(3):332-8.
- ¹⁸ Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, Eigenbrodt EH, Muñoz SJ, Rubin R, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995 Sep;22(3):759-66.
- ¹⁹ Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, Prytz H, Befrits R, Rydén BO, Einarsson K, Lindgren S, Wallerstedt S, Wedén M. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Feb;32(2):179-86.
- ²⁰ Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis LM, Ghent CN, Michieletti P, Minuk GY, Pappas SC, Scully LJ, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1149-56.
- ²¹ Hwang SJ, Chan CY, Lee SD, Wu JC, Tsay SH, Lo KJ. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a short-term, randomized, double-blind controlled, cross-over study with long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993 May-Jun;8(3):217-23.
- ²² Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Güldütuna S, Hübner K, Hellstern A, Gatzert M, Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology*. 1989 Nov;97(5):1268-74.
- ²³ Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA, Harrison JM, Wiesner RH, Anderson ML, Lange SM, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994 May;106(5):1284-90.

- ²⁴ Oka H, Toda G, Ikeda Y, Hashimoto N, Hasumura Y, Kamimura T, Ohta Y, Tsuji T, Hattori N, Namihisa T, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Jpn.* 1990 Dec;25(6):774-80.
- ²⁵ Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2002 Aug;97(8):2063-70.
- ²⁶ Parés A, Caballería L, Rodés J, Bruguera M, Rodrigo L, García-Plaza A, Berenguer J, Rodríguez-Martínez D, Mercader J, Velicia R. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2000 Apr;32(4):561-6.
- ²⁷ Poupon RE, Balkau B, Eschwège E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med.* 1991 May 30;324(22):1548-54.
- ²⁸ Turner IB, Myszor M, Mitchison HC, Bennett MK, Burt AD, James OF. A two year controlled trial examining the effectiveness of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1994 Mar-Apr;9(2):162-8.
- ²⁹ Vuoristo M, Färkkilä M, Karvonen AL, Leino R, Lehtola J, Mäkinen J, Mattila J, Friman C, Seppälä K, Tuominen J, et al. A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1995 May;108(5):1470-8.
- ³⁰ Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology.* 1996 Jun;23(6):1484-90.
- ³¹ Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A, Goffredo F, Quattrucci S, Antonelli M, Angelico M. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 Aug;19(2):198-203.
- ³² O'Brien S, Fitzgerald MX, Hegarty JE. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 1992, Vol 4 No 10.
- ³³ EMEA. <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 09.07.2015 r.]
- ³⁴ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 09.07.2015 r.]
- ³⁵ URPL. <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 09.07.2015 r.]
- ³⁶ Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended URSODEOXYCHOLIC ACID. UK/W/036/pdWS/001. 10th January 2013.
- ³⁷ Bittner P, et al.: The effect of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) in cystic fibrosis (CF) and hepatology: results of a placebo controlled study. In: Paumgartner G; Stiehl A, Gerok W (eds.): *Bile Acids as Therapeutic Agents. From Basic Science to Clinical Practice* (Falk Symposium

No. 58), p. 345-348. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London (1991) – brak dostępu do opracowania.

³⁸ Paradis K and Weber A: Sudden liver deterioration in infants receiving ursodeoxycholic acid (UDCA). *Gastroenterology* 102, No. 4, Part 2, A866, Abstract (1992); Paradis K, et al: Use of ursodeoxycholic acid (UDCA) in children with cholestatic liver disease. *Hepatology* 18, No. 4, Part 2, 310 A, Abstr. No. 980 (1993) – brak dostępu do opracowania.

³⁹ Kardorff R, Melter M, Rodeck B, Brodehl J.: Long-term ursodeoxycholic acid treatment of cholestatic liver diseases in childhood--clinical and biochemical effects]. *Klin Padiatr* 1996;208:118-122. [article in German; information derived only from abstract]

⁴⁰ Levine A, et al.: Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: Evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J. Pediatr. Endocrinol. Metabolism* 12, 549-553 (1999)

⁴¹ Habior A., Hartleb M., Milkiewicz P., Gutkowski K., Cichoż-Lach H., Mach T., i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* s2/2013, s. 5-34.

⁴² Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2013.

⁴³ Silveira MG, Brunt EM, Heathcote J, Gores GJ, Lindor KD, Mayo MJ. American Association for the Study of Liver Diseases endpoints conference: design and endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Jul;52(1):349-59.

⁴⁴ Dutkiewicz E., Kryczka W., Horecka-Lewitowicz A. Pierwotna żółciowa marskość wątroby – najczęściej występująca choroba autoimmunizacyjna wątroby. *Studia Medyczne* 2008; 10: 47-52.

⁴⁵ Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1979 Feb;20(2):137-40.

⁴⁶ Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewski B, Butruk E, Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):865-9.

⁴⁷ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases, *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237–267.

⁴⁸ Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N. V., Heathcote E. J. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, July 2009, 291-308.

⁴⁹ The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 2014; 44 (Suppl. 1): 71-90.

⁵⁰ SMC

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ursodeoxycholic_acid_Ursofalk__Abbreviated_FINAL_July_2013_amended_22.08.13.pdf [dostęp 03.07.2015].

⁵¹ HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4808_ursolvan_.pdf [dostęp 03.07.2015].

⁵² Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, Leonardi S. Liver disease in cystic fibrosis: an update. *Hepat Mon.* 2013 Aug 14;13(8):e11215.

⁵³ Smith JL, Lewindon PJ, Hoskins AC, Pereira TN, Setchell KD, O'Connell NC, Shepherd RW, Ramm GA. Endogenous ursodeoxycholic acid and cholic acid in liver disease due to cystic fibrosis. *Hepatology.* 2004 Jun;39(6):1673-82.

⁵⁴ Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology.* 1989 Jul;10(1):1-7.

⁵⁵ Krzeski P. Model przeżycia dla polskiej populacji chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby. StatSoft Polska, 2000.

⁵⁶ Ramsey BW, Boat TF, for the Consensus Group. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:177-192.

⁵⁷ Shwachman H, Kulczycki L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96:6–15.