



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol
we wskazaniu:
zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci
poniżej 2 roku życia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: WS.422.13.2024
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.25.2021)

Data ukończenia: 7 maja 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	Test wrażliwości na antybiotyki (ang. <i>antibiotic susceptibility testing</i>)
AMO	Amoksycyлина (ang. <i>amoxicillin</i>)
BHMSG	Belgijska Grupa Badawcza ds. <i>Helicobacter pylori</i> i Mikrobioty (ang. <i>Belgian Helicobacter pylori and Microbiota Study Group</i>)
CCR	ang. <i>Chinese Consensus Report on Family-Based Helicobacter pylori Infection Control and Management (2021 Edition)</i>
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
CYP2C19	Izoenzym CYP2C19 kaskady cytochromu P450
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLA	Klatromycyna (ang. <i>clarithromycin</i>)
CZN	Cena zbytu netto
EG	Eozynofilowe zapalenie żołądka (ang. <i>eosinophilic gastritis</i>)
EGE	Eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit (ang. <i>eosinophilic gastroenteritis</i>)
EGID	Eozynofilowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ang. <i>eosinophilic gastrointestinal disorder</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EoE	Eozynofilowe zapalenie przełyku (ang. <i>eosinophilic oesophagitis</i>)
ESPGHAN	ang. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FED	Dieta eliminacyjna (ang. <i>food elimination diet</i>)
Hp	<i>Helicobacter pylori</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IPP	Inhibitor(y) pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>)
IDA	Niedokrwistość z niedoboru żelaza (ang. <i>iron deficiency anemia</i>)
IS	Istotność statystyczna
ITP	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. <i>immune thrombocytopenic purpura</i>)
IV	Podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
MET	Metronidazol (ang. <i>metronidazole</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
P-CAB	Kompetycyjne blokery wiązania potasu (ang. <i>potassium-competent acid blocker</i>)
PO	Poziom odpłatności
IPP	Inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>)
SAOP	ang. <i>Spanish Association Of Paediatrics</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VPZ	Wonoprazan (ang. <i>vonoprazan</i>)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Problem zdrowotny	6
3. Rekomendacje kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	14
4.1. Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia	14
4.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	14
4.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	14
4.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
4.2. Podsumowanie.....	19
5. Źródła.....	21
6. Załączniki.....	22
6.1. Wykaz leków zawierających lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	22
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji	24

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.25.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 76/2021 (nr w BIP 76/2021) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych lanzoprazol, pantoprazol, omeprazol we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 6.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Problem zdrowotny

Poniżej przedstawiono opis problemu zdrowotnego, na podstawie opracowania AOTM-RK-434-2/2013.

Zapalenie błony śluzowej żołądka

(K29 – Zapalenie żołądka)

Zapalenie błony śluzowej żołądka, w praktyce klinicznej obejmuje wszystkie stany, w których dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej żołądka, przez odmienne czynniki etiologiczne, bez względu na stwierdzenie odczynu zapalnego w badaniu histologicznym.

Epidemiologia

Zapalenia błony śluzowej żołądka są bardzo częste. Za ponad 90% zapaleń żołądka jest odpowiedzialna bakteria *Helicobacter pylori*, ponieważ blisko 80% dorosłej polskiej populacji jest zakażone tą bakterią. Ponadto wiele osób zażywa w sposób przewlekły różne leki, szczególnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, które mogą powodować zapalenie żołądka.

U dzieci zakażenie *Helicobacter pylori* jest rzadsze (dotyczy ok. 30% populacji), a częstość występowania zależy od środowiska oraz wieku dziecka – im niższe standardy higieniczne środowiska i im wyższy wiek dziecka, tym zakażenie występuje częściej.

Obraz kliniczny

Objawy obejmują dyskomfort, ból w nadbrzuszu, nudności i czasami wymioty.

Istnieje szereg objawów, które mogą wskazywać na zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci np. mogą występować nudności, wymioty, utrata apetytu i niewyjaśniona utrata masy ciała. Często dzieci mogą odczuwać uczucie sytości, pomimo że nie jadły bardzo dużo, odczuwają dyskomfort i częste odbijanie.

Zgodnie z klasyfikacją zapaleń żołądka opartą na Systemie Sydney, wyróżniamy następujące rodzaje zapaleń:

- ostre: krwotoczne; ostre zapalenie wywołane przez *Helicobacter pylori*; ropowicze.
- przewlekłe: przewlekłe zapalenie nie zanikowe wywołane przez *Helicobacter pylori*; autoimmunologiczne zanikowe; inne zapalenia zanikowe.
- szczególne rodzaje zapaleń: reaktywne (najczęściej spowodowane przez żółć); eozynofilową; popromienne; limfocytowe; nieinfekcyjne ziarniakowe w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna infekcyjne – bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze.

Istnieje słaby związek pomiędzy obrazem endoskopowym i mikroskopowym zapalenia a odczuwanymi dolegliwościami.

U pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka wywołanej *Helicobacter pylori* nowe zakażenie jest bardzo rzadko rozpoznawane. Także niepowikłane przewlekłe zapalenie nie daje objawów.

Leczenie

Obraz zapalenia (zwłaszcza postaci średnie i ciężkie) błony śluzowej i jednocześnie wykrycie infekcji *Helicobacter pylori*, nakazuje przeprowadzenie eradykacji (całkowitego usunięcia) tej bakterii poprzez 7-dniowe leczenie inhibitorem pompy protonowej i 2 spośród 3 antybiotyków: amoksycyliną, klarytromycyną, metronidazolem. Wszystkie leki podawane są 2x dziennie.

U osób, u których w rodzinie notowano przypadki raka żołądka, takie postępowanie jest wskazane, nawet, jeśli nie odczuwają one żadnych dolegliwości.

Osobom, u których wykryto zapalenie błony śluzowej żołądka i które jednocześnie stosują przewlekłe NLPZ (co wskazuje na tło toksyczne zapalenia), zaleca się stałe ochronne jednoczesne zażywanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku, czyli IPP (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol).

Jeżeli czynnikiem toksycznym zapalenia błony śluzowej żołądka są nie leki, a na przykład żółć, stosowane są leki zawierające kwas alginowy (Gealcid, Gaviscon, dostępne bez recepty).

W autoimmunologicznym zapaleniu błony śluzowej żołądka konieczne jest dożywotnie podawanie witaminy B12 – zwłaszcza wtedy, gdy pojawią się cechy niedokrwistości megaloblastycznej. W zapaleniu (gastropatii) krwotocznej stosuje się leki hamujące wydzielanie kwasu. Niekiedy konieczne może się okazać leczenie operacyjne (częściowe lub całkowite usunięcie żołądka).

Rokowania

Jeżeli konkretna przyczyna zapalenia została stwierdzona i usunięta (infekcja *Helicobacter pylori*, leki, żółć), a zapalenie nie było zbyt zaawansowane (zwłaszcza w ocenie mikroskopowej), pełne wyleczenie jest niemal pewne. Jeżeli natomiast zmiany mikroskopowe były znacznie zaawansowane (tzw. zanikowe zapalenie i/lub metaplasja jelitowa), ustąpienie zmian – nawet w przypadkach wyeliminowania przyczyny – może się okazać niemożliwe.

Istotność kliniczna

Niezależnie od typu (ostre lub przewlekłe), zapalenie błony śluzowej żołądka może doprowadzić do wystąpienia krwawienia oraz rozległego owrzodzenia. Często jest przyczyną zatrucia pokarmowe, nadużywanie leków oraz konieczność przyjmowania leków przeciwzapalnych. Najczęściej zapalenie występuje przy zakażeniu *Helicobacter pylori*.

Do poważnych powikłań zapalenia błony śluzowej żołądka należą:

- krwotok (ostre zapalenie błony śluzowej żołądka);
- zapaść i wstrząs krwotoczny (ostre zapalenie błony śluzowej żołądka);
- niedokrwistość z niedoboru witaminy B12 (przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka);
- rak żołądka (przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka).

[Źródło: opracowanie AOTM-RK-434-2/2013]

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (<http://www.ptg-e.org.pl/>);
 - Medycyna Praktyczna (<https://www.mp.pl/>);
 - Młodzi Lekarze Rodzinni (<https://mlodzilekarzerodzinni.pl/>);
 - Pediatria i Medycyna Rodzinna (<http://pimr.pl/>);
- ogólnoeuropejskie / międzynarodowe:
 - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (<http://www.espghan.org/>);
 - Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net/>);
 - National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
 - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guidelines.gov);
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/>);
 - Prescrire International (<http://english.prescrire.org/en>);
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
 - Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - British Society of Gastroenterology (<https://www.bsg.org.uk/home>);
 - British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (<https://bspghan.org.uk/gastroenterologyguidelines>);
 - World Health Organization (<https://www.who.int/publications/who-guidelines>);
 - North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (<https://naspghan.org/>);
 - Canadian Pediatric Surveillance Program (<https://www.cpsp.cps.ca/>);
- inne:
 - UpToDate (<https://www.uptodate.com/>);
 - American College of Gastroenterology (<https://gi.org/>);
 - American Gastroenterological Association (<https://gastro.org/>);
 - Medscape (<https://www.medscape.com/>);
 - Orphanet (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>);
 - Turning Research into Practice (<https://www.tripdatabase.com/>);
 - National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google/Google Scholar z zastosowaniem następujących słów kluczowych: *gastritis, inflammation, stomach, gastric mucosa, gastropathy, children, guideline, management, recommendation, consensus, position, statement*.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych bezpośrednio dotyczących zastosowania lansoprazolu, omeprazolu i pantoprazolu w leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia. Poniżej przedstawiono 4 publikacje wytycznych dotyczących klasy leków, do której należą oceniane preparaty (BHMSG 2023, Maastricht VI 2022, CCR 2021, SAOP 2021). Wszystkie powyższe wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>SAOP 2021 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> u pacjentów pediatrycznych</p> <p><u>Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwsza linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku, gdy znany jest profil wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe, terapia potrójna, w zależności od wrażliwości, stosowana przez 14 dni (konsensus 13 Ekspertów, 100%) <ul style="list-style-type: none"> terapia potrójna obejmuje jeden z grupy leków IPP oraz dwa antybiotyki (amoksycylina + klarytromycyna lub metronidazol) podawane 2 razy dziennie przez 14 dni, wybór antybiotyków na podstawie wyników testów wrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku wrażliwości na CLA i MET: IPP-AMO-MET lub IPP-AMO-CLA w standardowych dawkach przez 14 dni lub terapia sekwencyjna 10-dniowa: IPP-AMO przez 5 dni + IPP-CLA-MET przez 5 dni, w przypadku oporności na CLA i wrażliwości na MET: IPP-AMO-MET przez 14 dni lub terapia poczwórna z solami bizmutu (IPP-bismuth-AMO-MET), w przypadku oporności na MET i wrażliwości na CLA: IPP-AMO-CLA przez 14 dni lub terapia poczwórna z solami bizmutu (IPP-bismuth-AMO-CLA), w przypadku oporności na CLA i MET lub profil wrażliwości nieznanymi: IPP-AMO-MET przez 14 dni, z amoksycyliną w wysokiej dawce lub IPP-AMO-MET z solami bizmutu; Dawki leków powinny być dostosowane do masy ciała pacjenta, przy czym zalecana jest wysoka dawka IPP. Standardowe dawkowanie leków: 2 razy/dobę. IPP powinny być przyjmowane 15-20 min. przed posiłkiem, antybiotyki – w trakcie lub po posiłku. W przypadku stosowania esomeprazolu, omeprazolu lub rabeprazolu standardowa dawka wynosi 2 mg/kg/dobę (maksymalna dawka dobową: 80 mg); w przypadku lanzoprazolu standardowa dawka wynosi dawka 1,5 mg/kg/dobę (maksymalna dawka dobową: 60 mg); Esomeprazol i rabeprazol są mniej podatne niż omeprazol na genetycznie uwarunkowane różnice w tempie metabolizmu zachodzącego z udziałem izoenzymu CYP2C19, którego polimorfizm jest bardziej rozpowszechniony w populacji rasy kaukaskiej (56-81%), stąd ich stosowanie jest preferowane; w przypadku gdy nieznanymi jest profil wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe leczenie pierwszej linii nie powinno obejmować klarytromycyny (z uwagi na wysoką oporność >15%); może obejmować terapię potrójną z metronidazolem i amoksycyliną w dużych dawkach lub poczwórną (z bizmutem), stosowaną przez 14 dni (konsensus 13 Ekspertów, 100%). Jednoczesne stosowanie probiotyków jest zalecane podczas terapii eradykacyjnej ze względu na ich korzystny wpływ na zapobieganie działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania (konsensus Ekspertów, 75%). Skuteczność terapii eradykacyjnej powinna zostać oceniana co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, za pomocą zatwierdzonych nieinwazyjnych testów (test oddechowy lub test antygenowy z kału) (konsensus 13 Ekspertów, 100%). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii, o dalszym leczeniu powinny decydować wyniki testu wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku szczepów wrażliwych na oba antybiotyki należy zastosować terapię potrójną, zastępując klarytromycynę metronidazolem i odwrotnie, w przypadku szczepu opornego na którykolwiek z ww. antybiotyków, należy zastosować potrójną terapię z amoksycyliną w dużych dawkach lub terapię poczwórną z bizmutem, z możliwością zastąpienia tetracykliny amoksycyliną u dzieci w wieku powyżej 8 lat, w przypadku szczepu opornego na oba ww. antybiotyki należy zastosować alternatywną terapię, która nie była stosowana w pierwszej linii, w przypadku, gdy profil lekooporności jest nieznanymi, zaleca się wykonanie dodatkowego badania endoskopowego wraz z biopsją i wykonanie hodowli bakteryjnej w celu określenia wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe i jeśli zaobserwowano wzrost w hodowli oznacza to podwójną oporność (konsensus 13 Ekspertów, 100%). Zgodnie z wcześniejszymi wytycznymi ESPGHAN/NASPGHAN 2017 druga linia leczenia powinna obejmować antybiotyki nie stosowane w pierwszej linii leczenia i/lub zastosowanie większych dawek lub dłuższego okresu leczenia. Proponowany schemat terapii ratunkowej (<i>salvage regimens</i>) obejmuje terapię potrójną: IPP + amoksycylina (75 mg/kg/dobę) + metronidazol lub poczwórną z bizmutem, stosowane łącznie przez 14 dni [1]. Zaleca się również stosowanie esomeprazolu lub rabeprazolu, jeśli nie były stosowane schemacie leczenia pierwszej linii [2];

¹ Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents (update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:991-1003.

² Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus report. *Gut.* 2017;66:6-30.

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>6. Kluczowe jest poinformowanie rodziny o prawidłowym przestrzeganiu zaleceń dotyczących zasad i czasu leczenia eradycyjnego celem zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe. Stosowanie metod wspierających leczenie, takich jak dziennik przyjmowania leków opracowany przez ESPGHAN, zapobieganie działaniom niepożądanym poprzez podawanie probiotyków oraz ścisłe monitorowanie pacjenta mogą zwiększyć skuteczność leczenia (konsensus Ekspertów, 92%).</p> <p><u>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów</u></p> <p>AMO (ang. amoxicillin) – amoksycylina; CLA (ang. clarithromycin) – klaritromycyna; MET (ang. metronidazole) – metronidazol; IPP – inhibitory pompy protonowej; ESPGHAN (ang. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)</p>
<p>Maastricht VI 2022 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne kliniczne w zakresie postępowania w zakażeniu <i>Helicobacter pylori</i> – raport Maastricht VI / Florencja</p> <p>a) <u>wskazania do leczenia zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów wysokiego ryzyka leczonych przewlekle aspiryną oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów rozpoczynających długoterminową terapię NLPZ zalecane jest testowanie i leczenie w kierunku zakażenia <i>Helicobacter pylori</i>. <u>Osoby należące do grupy wysokiego ryzyka mogą wymagać włączenia dodatkowej terapii IPP – poziom dowodów: A, siła rekomendacji: 1;</u> • długoterminowe leczenie IPP zmienia przebieg zapalenia błony śluzowej żołądka spowodowanego zakażeniem <i>Helicobacter pylori</i> – <u>poziom dowodów: A, siła rekomendacji: 1;</u> • u osób długoterminowo stosujących IPP eradycja <i>Helicobacter pylori</i> łagodzi przebieg stanu zapalnego błony śluzowej żołądka - <u>poziom dowodów: A, siła rekomendacji: 1;</u> <p>b) <u>leczenie zakażeń <i>Helicobacter pylori</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie wyboru terapii poczwórnej bez bizmutu należy preferować schemat równoczesny (stosowanie jednocześnie IPP, amoksycyliny, klaritromycyny i pochodnej nitroimidazolu) – <u>poziom dowodów: B, siła rekomendacji: 1;</u> • <u>zastosowanie IPP w dużej dawce 2 x dziennie zwiększa skuteczność terapii potrójnej; pozostaje jednak niejasne, czy może poprawić skuteczność terapii poczwórnych</u> – <u>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2;</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ na skuteczność IPP (a tym samym skuteczność eradycji) ma wpływ polimorfizm cytochromu 2C19 - zastosowanie dużej dawki IPP może być szczególnie korzystne u osób szybko metabolizujących lek (u osób rasy białej odsetek osób szybko metabolizujących lek jest większy, niż u przedstawicieli rasy żółtej); ○ większą skuteczność dużej dawki IPP wykazano w eradycji w terapii potrójnej - nie stwierdzono natomiast, aby dawka IPP istotnie wpływała na skuteczność terapii poczwórnej; ○ podwojenie dawki IPP może zwiększyć skuteczność terapii poczwórnej bez bizmutu (terapia skojarzona oraz sekwencyjna) oraz terapii potrójnej z bizmutem, jednak wyniki z ograniczonych badań są niespójne; ○ stabilny i wystarczający efekt tłumienia wydzielania kwasu żołądkowego można uzyskać za pomocą podawania lanzoprazolu, rabeprazolu (10 mg) lub esomeprazolu (20 mg) cztery razy na dobę niezależnie od polimorfizmu cytochromu 2C19; • leczenie z zastosowaniem kompetycyjnych blokerów wiązania potasu (ang. <i>potassium-competitive acid blockers</i>, P-CAB) jest lepsze lub „nie gorsze” od konwencjonalnych terapii potrójnych z użyciem klasycznych IPP w leczeniu 1. i 2. linii oraz lepsze u pacjentów zakażonych lekoopornym szczepem bakterii - <u>poziom dowodów: B, siła rekomendacji: 2;</u> • w razie nieskuteczności terapii poczwórnej z bizmutem można zalecić terapię poczwórną (lub potrójną) z fluorochinolonem lub terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach. W razie dużej oporności na fluorochinolony można rozważyć zastosowanie skojarzenia bizmutu z innymi antybiotykami lub ryfabutyłą (nieдостапną w Polsce) - <u>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2;</u> • w razie nieskuteczności terapii poczwórnej bez bizmutu zaleca się albo terapię poczwórną z bizmutem albo terapię poczwórną (lub potrójną) z fluorochinolonem. Można również rozważyć zastosowanie terapii podwójnej IPP z amoksycyliną w dużych dawkach - <u>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2;</u> • jeśli w leczeniu 1 linii leczenia zastosowano schemat z klaritromycyną, który okazał się nieskuteczny, jako leczenie 2. linii zaleca się terapię poczwórną z bizmutem, terapię poczwórną (lub potrójną) z fluorochinolonem lub terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach - <u>poziom dowodów: B, siła rekomendacji: 2;</u> • w krótkoterminowej obserwacji po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni) nie należy stosować antybiotyków ani bizmutu, aby umożliwić optymalne badanie w kierunku <i>Helicobacter pylori</i>. IPP należy odstawić 14 dni przed badaniem - <u>poziom dowodów: A, siła rekomendacji: 1;</u> • w razie nieskuteczności terapii poczwórnej z bizmutem można zalecić terapię poczwórną (lub potrójną) z fluorochinolonem lub terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach. W razie dużej oporności na fluorochinolony można rozważyć zastosowanie skojarzenia bizmutu z innymi antybiotykami lub ryfabutyłą (nieдостапną w Polsce) – <u>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2;</u> • w razie nieskuteczności terapii poczwórnej bez bizmutu zaleca się albo terapię poczwórną z bizmutem, albo terapię poczwórną (lub potrójną) z fluorochinolonem. Można również rozważyć zastosowanie terapii podwójnej IPP z amoksycyliną w dużych dawkach - <u>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2;</u> • jeśli w 1. linii leczenia stosowano terapię poczwórną bez bizmutu (lub terapię potrójną z klaritromycyną), a w linii 2. terapię poczwórną z bizmutem zaleca się leczenie schematem z fluorochinolonem, a w regionach o dużej oporności na fluorochinolony należy rozważyć terapię poczwórną z bizmutem i

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>innymi antybiotykami (nieużywanymi wcześniej), terapię z ryfabutyłą (nieдоступna w Polsce) lub terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach - <i>poziom dowodów: B, siła rekomendacji: 2</i>;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli w 1. linii leczenia stosowano terapię poczwórną bez bizmutu (lub terapię potrójną z klarytromycyną), a w linii 2. schemat z fluorochinolonom zaleca się terapię poczwórną z bizmutem, a jeśli bizmut nie jest dostępny należy rozważyć terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach lub terapię z ryfabutyłą (nieдоступna w Polsce) - <i>poziom dowodów: B, siła rekomendacji: 2</i>; • jeśli w 1. linii leczenia stosowano terapię poczwórną z bizmutem (lub terapię potrójną z klarytromycyną), a w linii 2. schemat z fluorochinolonom terapię potrójną lub poczwórną z klarytromycyną zaleca się jedynie w regionach o małej (<15%) oporności na klarytromycynę, a w pozostałych należy stosować terapię podwójną IPP z amoksycyliną w dużych dawkach, terapię z ryfabutyłą (nieдоступna w Polsce) lub połączenie bizmutu z innymi antybiotykami (nieużywanymi wcześniej) - <i>poziom dowodów: C, siła rekomendacji: 2</i>. <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>silna rekomendacja</i> – silne zalecenie dotyczące stosowania interwencji, mocne zalecenie niestosowania interwencji; - <i>słaba rekomendacja</i> – słabe zalecenie dotyczące stosowania interwencji, słabe zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji; <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>wysoka jakość</i> – bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią zaufanie do pewności oszacowania efektu; - <i>umiarkowana jakość</i> – bardzo małe prawdopodobieństwo, aby dalsze badania miały znaczący wpływ na pewność oszacowania efektu i jego zmianę; - <i>niska jakość</i> – dalsze badania z dużym prawdopodobieństwem będą miały istotny wpływ na naszą pewność oszacowania efektu, a oszacowanie prawdopodobnie ulegnie zmianie; - <i>bardzo niska jakość</i> – wszelkie oszacowania efektu są bardzo niepewne
<p>CCR 2021³ (Chiny) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy deklarują brak konfliktu interesów</p>	<p>Konsensus dotyczący strategii rozpoznawania, zapobiegania i leczenia infekcji <i>Helicobacter pylori</i> (Hp) u dzieci, osób starszych i innych członków rodzin, opracowany celem zmniejszenia częstości infekcji Hp i wydatków na leczenie chorób związanych z infekcją Hp</p> <p>Konsensus opracowano metodą Delphi, przyjmując ≥ 80% zgodności ekspertów co do proponowanych zaleceń (łącznie 16 stwierdzeń).</p> <p><u>Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z rakiem żołądka lub stanem przedrakowym należy zbadać i leczyć zakażenie Hp u członków ich rodzin zamieszkujących to samo gospodarstwo domowe (poziom zgodności ekspertów 84,2%); – u wszystkich dorosłych członków rodziny zainfekowanych Hp należy rozważyć eradykację (poziom zgodności ekspertów 81,5%); – u dzieci należy leczyć zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> w oparciu o ocenę ryzyka i korzyści oraz obecność chorób współwystępujących. U dzieci zaleca się terapie potrójne, obejmujące inhibitor pompy protonowej (IPP) plus dwa antybiotyki, takie jak amoksycyлина i klarytromycyna lub metronidazol; cykl leczenia trwa od 7–14 dni w Japonii do 10–14 dni w schematach stosowanych w Chinach, Ameryce Północnej i Europie (poziom zgodności ekspertów 89,4%); – zalecanym schematem eradykacyjnym u dorosłych jest terapia poczwórną obejmująca: lek z grupy IPP + związek bizmutu (dwa razy dziennie, doustnie na pół godziny przed posiłkiem) + dwa antybiotyki (doustnie po posiłku). <p>Standardowe dawki IPP to :</p> <ul style="list-style-type: none"> • esomeprazol 20 mg, • rabeprazol 10 mg (lub 20 mg), • omeprazol 20 mg, • lanzoprazol 30 mg, • pantoprazol 40 mg, • prazol 5 mg. <p>Standardowa dawka bizmutu wynosi 220 mg cytrynianu bizmutu potasu.</p> <p>Standardowe dawki dwóch antybiotyków to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoksycyлина 1000 mg dwa razy dziennie + klarytromycyna 500 mg dwa razy dziennie, • amoksycyлина 1000 mg dwa razy dziennie + lewofloksacyna 500 mg raz dziennie lub 200 mg dwa razy dziennie, • amoksycyлина 1000 mg dwa razy dziennie + furazolidon 100 mg dwa razy dziennie, • amoksycyлина 1000 mg dwa razy dziennie + metronidazol 400 mg trzy lub cztery razy dziennie, • amoksycyлина 1000 mg dwa razy dziennie + tetracyklina 500 mg trzy lub cztery razy dziennie, • tetracyklina 500 mg trzy lub cztery razy dziennie + furazolidon 100 mg dwa razy dziennie, • tetracyklina 500 mg trzy lub cztery razy dziennie + metronidazol 400 mg trzy lub cztery razy dziennie.

³ on behalf of the National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China (GECA), *Helicobacter pylori* Study Group of Chinese Society of Gastroenterology, and Chinese Alliance for *Helicobacter pylori* Study

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Oprócz wyżej wymienionego schematu opartego na IPP, opisano również schemat leczenia eradycyjnego oparty na kompetycyjnych blokerach wiązania potasu przez żołądkowe pompy protonowe (H+/K+-ATPazy); ang. <i>potassium-competent acid blocker</i>; P-CAB. Przykładem leku z grupy P-CAB jest Wonoprazan (VPZ), który wykazuje silne i długo utrzymujące się działanie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, a metabolizm leku nie jest zależny od polimorfizmu genu CYP2C19. Wytyczne wspominają, iż w badaniach porównywano skuteczność VPZ z IPP w leczeniu sekretolitycznym i eradycji H. pylori. Zoptymalizowana podwójna terapia VPZ-amoksyliny może osiągnąć współczynnik eradycji równy lub wyższy niż 95%. Podwójna lub potrójna terapia oparta na VPZ wykazywała podobne lub nawet wyższe wskaźniki eradycji niż odpowiadająca terapia oparta na IPP. Konieczne są dalsze badania nad skutecznością i bezpieczeństwem roli VPZ w farmakoterapii.</p> <p>Z uwagi na brak na chwilę obecną szczepionki chroniącej przed infekcją Hp, zapobieganie nowym infekcjom i leczenie istniejących stanowi efektywne postępowanie kontroli zakażeń Hp (poziom zgodności ekspertów 89,7%)</p> <p><i>Siła rekomendacji, poziom dowodów naukowych: konsensus ekspertów</i></p>
<p>BHMSG 2023 (Belgia) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne kliniczne Belgijskiej Grupy Badawczej ds. <i>Helicobacter pylori</i> i Mikrobioty (ang. <i>Belgian Helicobacter pylori and Microbiota Study Group, BHMSG</i>) w zakresie postępowania w zakażeniu <i>Helicobacter pylori</i></p> <p><u>Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku osób dorosłych empirycznym leczeniem pierwszego rzutu może być skojarzona terapia początkowa bez bizmutu (IPP, klarytromycyna, amoksyliny i metronidazol) stosowana przez 14 dni lub terapia początkowa z bizmutem (IPP, bizmut, tetracyklina i metronidazol) stosowana przez 10 dni – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; jeśli wykluczono oporność na klarytromycynę za pomocą testu wrażliwości na antybiotyki (ang. <i>antibiotic susceptibility testing, AST</i>) można nadal stosować klasyczną terapię potrójną opartą na klarytromycynie przez 14 dni – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; nie zaleca się stosowania fluorochinolonów bez wcześniejszego przeprowadzenia AST – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; w przypadku występowania alergii na penicylinę u osób dorosłych najlepszym wyborem w leczeniu pierwszego rzutu jest terapia początkowa z bizmutem - <i>dowody wysokiej jakości, rekomendacja silna</i>; esomeprazol (2 x 40 mg) i rabeprazol (2 x 20 mg) są silniejsze od innych IPP oraz mniej podatne na polimorfizm CYP2C19, dlatego są najlepszym wyborem w celu eradycji <i>Helicobacter pylori</i> - <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; w przypadku niepowodzenia 2 wcześniejszych linii leczenia zaleca się zastosowanie 14-dniowej terapii w oparciu o wynik AST i rozważenie zwiększenie dawki IPP, amoksyliny oraz metronidazolu; jeśli wszystkie inne opcje leczenia zostały wykorzystane, a eradycja jest konieczna, zaleca się rozważenie zastosowania ryfampicyny - <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; u pacjentów z HIV należy zastosować AST w celu dostosowania leczenia <i>Helicobacter pylori</i>; jeśli przeprowadzenie oceny wrażliwości na antybiotyki nie jest możliwe najlepszy wybór stanowi zastosowanie terapii z bizmutem – <i>dowody wysokiej jakości, rekomendacja silna</i>; eradycja <i>Helicobacter pylori</i> u dzieci wskazana jest tylko w przypadku występowania choroby wrzodowej, opornej niedokrwistości z niedoboru żelaza (ang. <i>iron deficiency anemia, IDA</i>) i przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. <i>immune thrombocytopenic purpura, ITP</i>) – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; w diagnostyce i leczeniu <i>Helicobacter pylori</i> u dzieci konieczne jest wykonanie biopsji do oceny histologicznej oraz AST – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; oparte na wyniku AST leczenie u dzieci powinno być prowadzone przez 14 dni – <i>dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja silna</i>; <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>silna rekomendacja – silne zalecenie dotyczące stosowania interwencji, mocne zalecenie niestosowania interwencji</i>; - <i>słaba rekomendacja – słabe zalecenie dotyczące stosowania interwencji, słabe zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji</i>; <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>wysoka jakość – bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią zaufanie do pewności oszacowania efektu</i>; - <i>umiarkowana jakość – bardzo małe prawdopodobieństwo, aby dalsze badania miały znaczący wpływ na pewność oszacowania efektu i jego zmianę</i>; - <i>niska jakość – dalsze badania z dużym prawdopodobieństwem będą miały istotny wpływ na naszą pewność oszacowania efektu, a oszacowanie prawdopodobnie ulegnie zmianie</i>; - <i>bardzo niska jakość – wszelkie oszacowania efektu są bardzo niepewne</i>

Podsumowanie

W ramach aktualizacji nie odnaleziono rekomendacji klinicznych bezpośrednio dotyczących zastosowania lanzoprazolu, omeprazolu i pantoprazolu w leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia. Poniżej podsumowano 4 publikacje wytycznych uwzględniających różne leki z klasy IPP, do których należą

oceniane preparaty (BHMSG 2023, Maastricht VI 2022, CCR 2021, SAOP 2021). Wytyczne hiszpańskie odnoszą się do postępowania w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci (SAOP 2021), natomiast pozostałe wytyczne obejmują zalecenia dotyczące populacji dzieci i osób dorosłych (BHMSG 2023, Maastricht VI 2022, CCR 2021). Wszystkie powyższe wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori*.

Leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) zostały wskazane we wszystkich odnalezionych wytycznych (BHMSG 2023, Maastricht VI 2022, CCR 2021, SAOP 2021) jako jedna z grup leków stosowanych – obok antybiotyków – w pierwszej i drugiej linii leczenia eradykacyjnego *Helicobacter pylori*. Preferowanymi lekami z grupy IPP, zgodnie z wytycznymi belgijskimi i hiszpańskimi, jest esomeprazol oraz rabeprazol jako leki wywołujące mocniejszy efekt farmakologiczny w porównaniu z pozostałymi IPP i jednocześnie mniej podatne na wrodzone, genetycznie uwarunkowane różnice w tempie wątrobowego metabolizmu zależne od polimorfizmu CYP2C19 (BHMSG 2023, SAOP 2021). Esomeprazol oraz rabeprazol wskazywane są również przez rekomendacje europejskie (Maastricht VI 2022) oraz chińskie (CCR 2021). Wśród pozostałych IPP wymienianych w zaleceniach znajduje się lanzoprazol (Maastricht VI 2022, SAOP 2021, CCR 2021), omeprazol (SAOP 2021, CCR 2021) oraz pantoprazol (CCR 2021). Według zaleceń europejskich zastosowanie leków w grupy IPP w dużej dawce 2 x dziennie zwiększa skuteczność terapii potrójnej, jednak ich wpływ na poprawę skuteczności terapii poczwórnej pozostaje niejasny (Maastricht VI 2022).

Zgodnie z zaleceniami hiszpańskimi oraz chińskimi w celu eradykacji *Helicobacter pylori* u dzieci przy znanym profilu wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe (SAOP 2021) lub w oparciu o ocenę ryzyka i korzyści oraz obecność chorób współwystępujących (CCR 2021) stosuje się terapię potrójną obejmującą jeden lek z grupy IPP oraz dwa antybiotyki (amoksylicyna + klarytromycyna lub metronidazol) (SAOP 2021, CCR 2021). Dawki leków powinny być dostosowane do masy ciała pacjenta, przy czym zalecana jest wysoka dawka IPP (SAOP 2021). Skuteczność terapii eradykacyjnej powinna zostać oceniana co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia za pomocą zatwierdzonych, nieinwazyjnych testów (test oddechowy lub test antygenowy z kału). Kluczowe jest poinformowanie rodziny o prawidłowym przestrzeganiu zaleceń dotyczących zasad i czasu leczenia eradykacyjnego celem zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe (SAOP 2021). Wytyczne belgijskie wskazują, że eradykacja *Helicobacter pylori* u dzieci wskazana jest tylko w przypadku występowania choroby wrzodowej, odpornej niedokrwistości z niedoboru żelaza (ang. *iron deficiency anemia*, IDA) i przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), a w diagnostyce i leczeniu *Helicobacter pylori* u dzieci konieczne jest wykonanie biopsji do oceny histologicznej oraz testu wrażliwości na antybiotyki (BHMSG 2023).

Pojedyncze rekomendacje zalecają stosowanie probiotyków podczas terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* u dzieci ze względu na ich korzystny wpływ na zapobieganie działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania (SAOP 2021).

W opinii autorów zaleceń chińskich ze względu na specyfikę zakażeń *Helicobacter pylori* w Chinach (wysoki wskaźnik infekcji) część z zaleceń może być nieadekwatna i nieodpowiednia dla innych krajów, zaś dowody potwierdzające efektywność kosztową wprowadzenia postępowania opartego o wytyczne oraz korzyści w wymiarze farmakoekonomicznym są ograniczone. Co więcej, wprowadzenie powszechnej eradykacji związane może być z ryzykiem wystąpienia wielu problemów klinicznych takich, jak rozwój oporności na stosowane antybiotyki, występowanie działań niepożądanych leków, co zasługuje na szczególną uwagę lekarzy, farmaceutów i decydentów systemu ochrony zdrowia (CCR 2021).

Odnalezione w ramach aktualizacji publikacje wytycznych pozostają spójne z zaleceniami opisanymi we wcześniejszym opracowaniu Agencji (nr OT.4221.25.2021) pod względem rekomendacji stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) w pierwszej i drugiej linii terapii oraz preferencji esomeprazolu i rabeprazolu w leczeniu eradykacyjnym *Helicobacter pylori*.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Zapalenie błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia

4.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających lanzoprazol, pantoprazol, omeprazol w leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.04.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 8.06.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.25.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci poniżej 2. r.ż. z zapaleniem błony śluzowej żołądka;

Interwencja: inhibitory pompy protonowej stosowane w chorobach przewodu pokarmowego u dzieci (lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol);

Komparator: bez ograniczeń;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lanzoprazolu, omeprazolu i pantoprazolu w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA;

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 6.2 do niniejszego opracowania.

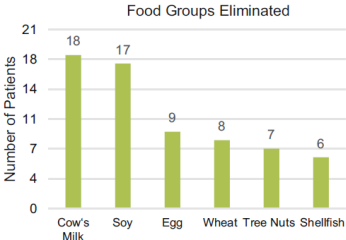
4.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Kryteria włączenia do niniejszego opracowania spełniło 1 badanie obserwacyjne retrospektywne (Ng 2022). Odnaleziono również 1 badanie z randomizacją (Kollins 2021) obejmujące populację pediatryczną od 2 r.ż. (średni wiek badanych: 13 lat), które zdecydowano się włączyć do analizy z uwagi na niską wiarygodność dostępnych dowodów naukowych dla populacji pacjentów do 2 r.ż. Badanie Kollins 2021 dotyczyło porównaniaesomeprazolu z lanzoprazolem.

Tabela 2. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego porównania esomeprazolu z lanzoprazolem, w leczeniu zapalenia błony śluzowej żołądka u pacjentów pediatrycznych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kollins 2021</p> <p><u>Kraj:</u> Indonezja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> z randomizacją, pojedynczo zaślepione (osoba oceniająca wyniki), jednoosobowe</p> <p><u>Interwencja:</u> esomeprazol (0,4–0,8 mg na kg masy ciała) doustnie, przez 14 dni</p> <p><u>Kontrola:</u> lanzoprazol (15 mg przy masie ciała < 30 kg lub 30 mg przy masie ciała > 30 kg), doustnie, przez 14 dni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 14 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci w wieku 2-18 lat z objawami takimi jak: bóle brzucha, nudności, wymioty, hematemiza (krwiste wymioty) lub krew w kale oraz potwierdzonym (w gastrokopii) zapaleniem błony śluzowej żołądka</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie w przeszłości leków z grup: inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H2, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, • leczenie deksametazonem w ciągu ostatnich 14 dni, • wszelkie stany, które mogły mieć wpływ na błonę śluzową żołądka, • przebyte operacje przewodu pokarmowego <p><u>Liczba pacjentów</u> N=54; przy czym analiza wyników dla 52 pacjentów, w tym: Ni=25 Nk=27</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Średnia wieku 13 lat, płeć żeńska: 67%, średnia masa ciała: 67 kg, historia występowania zapalenia błony śluzowej żołądka w rodzinie: u 81% badanych, najczęściej występujący objaw – ból brzucha – u 56% badanych</p>	<p>Ocena objawów względem stanu sprzed leczenia</p>

Tabela 3. Charakterystyka badania pierwotnego dotyczącego skuteczności diety eliminacyjnej stosowanej łącznie z inhibitorami pompy protonowej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z eozynofilową chorobą przewodu pokarmowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Ng 2022</p> <p><u>Kraj:</u> Singapur</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak szczegółowych danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe; na podstawie analizy danych z lat 2013-2021 gromadzonych w Gastroenterology Unit KK Women's and Children's Hospital (baza danych EGID)</p> <p>Po ustaleniu diagnozy, u pacjentów wdrażano terapię dostosowując ją do indywidualnych objawów i ewentualnej pokarmowej alergii Ig-E zależnej, oceniając ponownie stan kliniczny oraz wykonując endoskopię z biopsją po 8-12 tyg. leczenia.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pierwszą linię leczenia stanowiła <u>dieta eliminacyjna</u> (ang. <i>Food elimination diet</i>, FED) – polegająca na wykluczeniu 1-6 głównych alergenów: mleko, soja, jajka, pszenica, orzeszki ziemne, ryby i owoce morza – <u>wraz z lekami IPP</u>.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące wdrożonej FED u pacjentów przedstawia rycina poniżej:</p>  <p>W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie pierwszego rzutu, wdrażano leczenie drugiego rzutu obejmujące <u>rozszerzenie FED lub podawanie kortykosteroidów (doustnie budesonid)</u>, a następnie wykonywano powtórnie endoskopię 8–12 tygodni później.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana <i>follow-up</i>: 2 lata (zakres: 1–7 lat)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku 0-18 lat z histopatologicznie potwierdzonym eozynofilowym zapaleniem żołądka (ang. <i>Eosinophilic gastritis</i>, EG)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie <i>Helicobacter pylori</i> i/lub • wtórna eozynofilowa choroba przewodu pokarmowego <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=21; w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z izolowanym EG: 12 • z EG + EoE: 5 • z EG + EGE: 1 • z EG + EoE + EGE: 3 <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Mediana wieku: 15 miesięcy (zakres: 3-192 miesięcy), płeć żeńska: 66,7%, występujące objawy: wymioty (76,2%), krwawienie z przewodu pokarmowego (71,4%), ból brzucha (28,6%), zaburzenia wzrostu (23,8%), obrzęki (19%), biegunki (14,3%), niechęć do przyjmowania pokarmów (4,8%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja kliniczna definiowana jako ustąpienie objawów klinicznych, remisja zmian w badaniu endoskopowym (gojenie się śluzówki) oraz jako remisja histologiczna (liczba eozynofilów ≤ 20 / w polu widzenia pod dużym powiększeniem) na podstawie biopsji śluzówki żołądka <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie o więcej niż 75% liczby eozynofilów w żołądku

EGID (ang. *Eosinophilic gastrointestinal disorder*) – eozynofilowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe; EG (ang. *Eosinophilic gastritis*) – eozynofilowe zapalenie żołądka; EoE (ang. *Eosinophilic oesophagitis*) – eozynofilowe zapalenie przełyku; EGE (ang. *Eosinophilic gastroenteritis*) – eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit; IPP (ang. *proton pump inhibitors*) – inhibitory pompy protonowej

4.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Kollins 2021

Po 14 dniach leczenia objawy początkowe utrzymywały się u 5 z 27 pacjentów (18,5%) leczonych lanzoprazolem w porównaniu do 8 z 25 pacjentów (32%) leczonych esomeprazolem – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p=0,262$). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wyniki dla skuteczności w zakresie ustępowania objawów zapalenia błony śluzowej żołądka

Interwencja	Występowanie objawów po leczeniu, n (%)		Wartość p
	TAK	NIE	
Lanzoprazol	5 (18,5)	22 (81,5)	0,262 *
Esomeprazol	8 (32)	17 (68)	
Łącznie	13	39	

* Pearson chi-square

Wykazano zbliżoną skuteczność lanzoprazolu i esomeprazolu (stosowanych przez 14 dni) w leczeniu objawów zapalenia błony śluzowej żołądka takich jak wymioty, hematemaza i nudności. Ustąpienie bólu brzucha zaobserwowano u 15 z 17 (88%) pacjentów leczonych lanzoprazolem i u 8 z 12 (67%) leczonych esomeprazolem. W publikacji nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Z uwagi na bardzo niską liczebność podgrup pacjentów – brak możliwości wnioskowania o przewadze lanzoprazolu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wyniki dla skuteczności w zakresie ustępowania poszczególnych objawów zapalenia błony śluzowej żołądka

Objawy, n (%)	Lanzoprazol		Esomeprazol	
	Utrzymujące się objawy	Ustąpienie objawów	Utrzymujące się objawy	Ustąpienie objawów
Ból brzucha	2 (11,76)	15 (88,24)	4 (33,33)	8 (66,67)
Wymioty	1 (20)	4 (80)	1 (20)	4 (80)
Hematemaza	2 (40)	3 (60)	2 (40)	3 (60)
Nudności	-	-	1 (33,33)	2 (66,67)

W badaniu nie wykazano różnic w skuteczności leczenia zapalenia błony śluzowej żołądka pomiędzy lanzoprazolem i esomeprazolem.

Wśród ograniczeń badania należy wskazać:

- niską liczebność próby,
- analizowana populacja obejmowała dzieci w wieku ≥ 2 lat,
- brak zaślepienia uczestników i personelu medycznego,
- brak informacji na temat innych stosowanych leków.

Ng 2022

20 pacjentów zostało objętych postępowaniem leczniczym FED+IPP, w przypadku jednego pacjenta podawano wyłącznie IPP. Dane dotyczące obserwacji były dostępne dla 19 pacjentów, a mediana czasu obserwacji wynosiła 2 lata (zakres: 1–7 lat). Dane dotyczące dwóch pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do badania zostały utracone.

W przypadku 16 chorych wykonano ponownie badania endoskopowe z histologiczną oceną pobranej śluzówki.

Postępowanie lecznicze obejmujące FED+IPP charakteryzowało się kliniczną remisją na poziomie 94,7%, remisją zmian stwierdzoną w badaniu endoskopowym – na poziomie 81,3%, remisją histologiczną – na poziomie 68,8%.

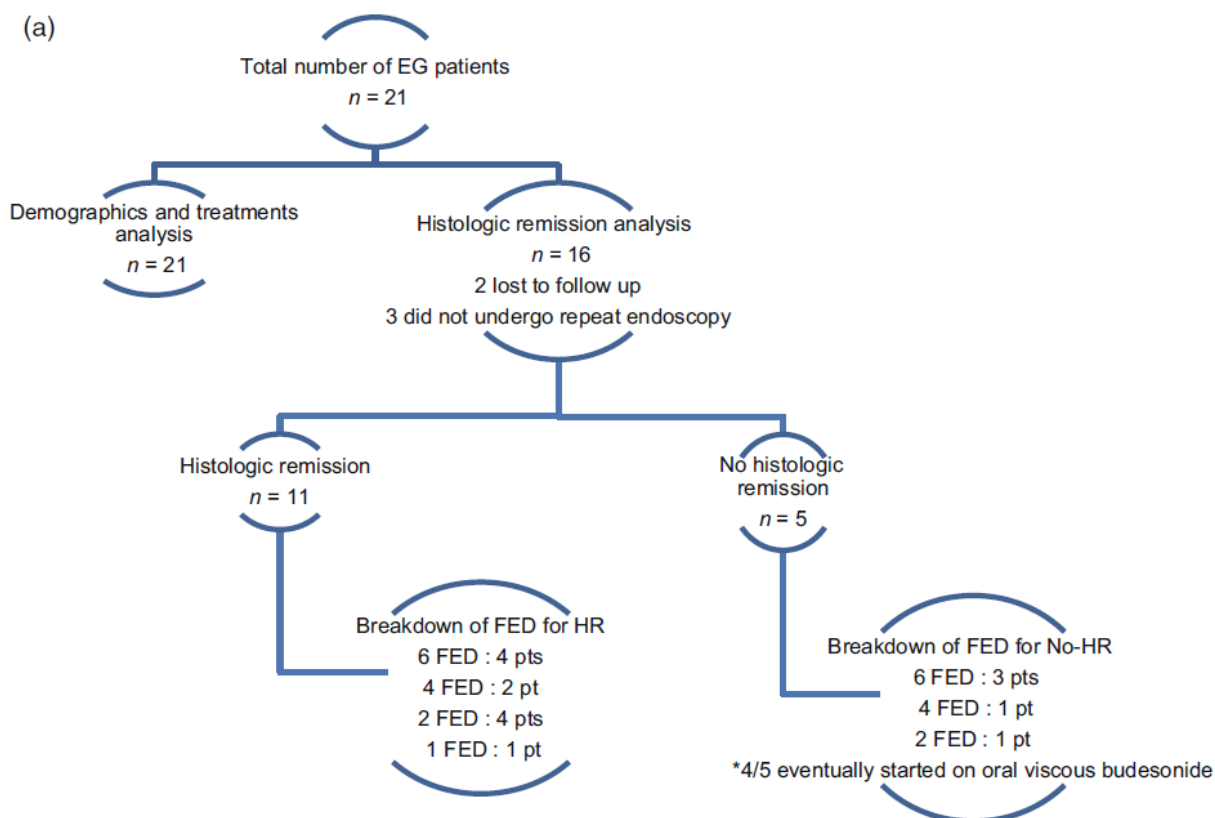
U 13 z 16 (81,3%) pacjentów zaobserwowano gojenie się śluzówki żołądka w badaniu endoskopowym. U 11 z 16 (68,8%) pacjentów udokumentowano remisję histologiczną z wartością <20 eos/w polu widzenia w biopsjach żołądka w ciągu 4–9 miesięcy (mediana 5,5 miesiąca) od rozpoczęcia leczenia FED+IPP. 8 (50%) pacjentów osiągnęło drugorzędowy punkt końcowy w postaci zmniejszenia liczby eozynofili w żołądku o ponad 75%, a u wszystkich osiągnięto także pierwotnie zdefiniowaną remisję histologiczną (<20 eos/wpw).

Po uzyskaniu wyników w zakresie remisji histologicznej (68,8%), autorzy badania przeprowadzili następnie jednoczynnikową analizę czynników predysponujących do osiągnięcia remisji histologicznej. Wśród analizowanych czynników istotną statystycznie zależność wykazano jedynie dla wieku ($p=0,026$). Mediana wieku

pacjentów, którzy osiągnęli remisję wynosiła 9 miesięcy (zakres: 3–168) w porównaniu do mediany wieku pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji – 132 miesiące (zakres: 16–192).

5 z 11 pacjentów nie osiągnęło remisji histologicznej, a 4 spośród nich podjęło drugą linię leczenia (budezonid p.o.).

Podsumowanie przedstawiono na poniższej rycinie:



Rycina 1. Schemat postępowania z uwzględnieniem uzyskanych wyników

Źródło: Ng 2022

Szczegółowe dane w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów z podziałem na niemowlęta (n=7; mediana wieku 6 miesięcy; zakres 3-9 miesięcy) oraz dzieci (n=12; mediana wieku 48 miesięcy; zakres 13-192 miesiące) wskazują na mniejsze nasilenie eozynofilii we krwi obwodowej u niemowląt ($0,3 \cdot 10^9/L$; zakres 0-3,8) w porównaniu z dziećmi ($0,5 \cdot 10^9/L$; zakres 0-2,0), jak również mniejsze nacieczenie eozynofilowe żołądka w momencie diagnozy (odpowiednio 50 (30-70) i 70 (30-180)), jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

W podgrupie niemowląt z EG remisję kliniczną, endoskopową oraz histologiczną wykazano u 100% pacjentów, natomiast w przypadku dzieci z EG, kliniczną remisję odnotowano u 91,7% pacjentów, endoskopową – u 70% a histologiczną – u 50% pacjentów (różnice nie były istotne statystycznie).

Autorzy konkludują, iż terapia FED+IPP stosowana w pierwszej linii leczenia EG u dzieci jest skuteczna w osiągnięciu remisji histologicznej, w szczególności u młodszych pacjentów.

Wśród ograniczeń badania należy wymienić:

- zastosowane w badaniu leczenie obejmowało oprócz stosowania leków IPP również interwencję dietetyczną (wykazana skuteczność jest wynikiem zarówno eliminacji wybranych składników pokarmowych, jak i leczenia farmakologicznego),
- analizowana grupa pacjentów obejmowała także chorych w wieku > 2 lata,
- w publikacji brak szczegółowych informacji, jakie leki z grupy IPP były stosowane w analizowanych przypadkach chorych,
- mała liczebność próby,

- nieznaną wpływ czynników środowiskowych oraz związanych z rasą pacjentów (badanie obejmowało chorych z Azji z różnym pochodzeniem etnicznym) na przebieg kliniczny EGID oraz wyniki leczenia; jakkolwiek opublikowane inne badania wskazują na podobieństwa w charakterystyce klinicznej i odpowiedzi na leczenie między kohortą azjatycką (opisywaną w publikacji) a pacjentami rasy kaukaskiej, konieczne są większe badania, aby ocenić wpływ ewentualnych różnic modyfikacji diety i leczenia między populacjami na wyniki EGID,
- pomimo udokumentowania remisji klinicznej, z nieznanego powodu u części pacjentów FED+IPP nie wykazano równoległej remisji histologicznej,
- pomimo przesłanek, iż schemat FED+IPP jest obiecujący dla młodszej podgrupy pacjentów pediatrycznych z EG (niemowlęta), skuteczność leczenia u starszych pacjentów w utrzymaniu remisji histologicznej pozostaje nieznaną, co jest istotne biorąc pod uwagę, że EG jest chorobą przewlekłą i nawracającą.

4.2. Podsumowanie

Do analizy klinicznej zakwalifikowano 2 badania pierwotne, w tym 1 badanie z randomizacją, porównujące esomeprazol z lanzoprazolem (Kollins 2021 – w zakresie wieku populacja szersza niż określona we wskazaniu; średni wiek badanych: 13 lat) oraz 1 badanie obserwacyjne retrospektywne (Ng 2022), w którym nie podano szczegółowych informacji na temat stosowanych IPP.

W badaniu z randomizacją Kollins 2021, do którego kwalifikowano pacjentów z objawowym zapaleniem błony śluzowej żołądka (średni wiek: 13 lat), wykazano zbliżoną skuteczność leczenia esomeprazolem i lanzoprazolem. Ustąpienie objawów po 14 dniach odnotowano u 81,5% pacjentów leczonych lanzoprazolem oraz u 68% pacjentów leczonych esomeprazolem (brak istotnych statystycznie różnic). Wiarygodność wyników badania jest ograniczona przede wszystkim z uwagi na niską liczebność próby (52 pacjentów). Ponadto, należy mieć na uwadze, że w badaniu Kollins 2021 oceniano skuteczność IPP u dzieci starszych niż określono w zleceniu (do badania kwalifikowano dzieci od 2 r.ż.), co nie pozwala na wnioskowanie na temat skuteczności IPP w młodszej grupie pacjentów (do 2 r.ż.).

W badaniu obserwacyjnym retrospektywnym Ng 2022 (analiza danych z rejestru EGID), obejmującym 21 pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym eozynofilowym zapaleniem żołądka (mediana wieku: 15 miesięcy) wykazano skuteczność terapii obejmującej dietę eliminacyjną (FED) stosowanej wraz z inhibitorami pompy protonowej (IPP) w osiągnięciu remisji histologicznej, w szczególności u młodszych pacjentów. Remisję histologiczną (zdefiniowaną liczbą eozynofili ≤ 20 / w polu widzenia) osiągnięto u 11 z 16 (68,8%) pacjentów. Badanie posiada liczne ograniczenia tj. m.in. małą liczebność próby, stosowanie interwencji obejmującej oprócz IPP również dietę eliminacyjną (wykazana skuteczność mogła być wynikiem zarówno eliminacji wybranych składników pokarmowych, jak i leczenia farmakologicznego), brak wskazania które konkretnie leki z grupy IPP zastosowano u uczestników badania.

Dowody naukowe odnalezione na rzecz analizy klinicznej w poprzednich opracowaniach Agencji obejmowały badania o niższej wiarygodności – opisy przypadku oraz badanie obserwacyjne prospektywne.

Badania włączone do analizy klinicznej – opracowanie z 2021 r.:

- W badaniu obserwacyjnym prospektywnym Simakachorn 2019 skupiono się na analizie skład mikroflory jelitowej dzieci po przyjmowaniu IPP. Przyczyną rozpoczęcia terapii u dzieci były: zapalenie żołądka/erozja (40%), choroba refluksowa przełyku (25%), dyspepsja (20%), przewlekły ból brzucha (15%). Po terapii u pacjentów doszło do zwiększenia odsetka bakterii typu Firmicutes. Działania niepożądane wystąpiły u 4 (20%) pacjentów (infekcja górnych dróg oddechowych i ostra biegunka). Do ograniczeń badania Simakachorn 2019 należy brak odniesienia się do występowania objawów zapalenia błony śluzowej, ocena dzieci w szerszym przedziale wiekowym niż określono w zleceniu. Dodatkowo w badaniu zapalenie żołądka występowało jedynie u 40% dzieci.
- W publikacji Lindoso 2009 opisano przypadek dziecka, u którego od pierwszego tygodnia życia występowała świeża krew w stolcu, biegunka, anemia, ciężka hypoalbuminemia i częściowa niedrożność jelita. U dziecka kilkakrotnie wykonano resekcję części jelita krętego w związku z występującymi zwężeniami. Dziecko żywione było wyłącznie pozajelitowo. Ze względu na rozpoznanie w 18 mies. życia dziecka obecności wieloogniskowej błony śluzowej żołądka w pozostałych pętlach jelita krętego rozpoczęto leczenie dużą dawką omeprazolu w dawce 20 mg dwa razy dziennie. Powyższe pozwoliło na

wdrożenie żywienia dojelitowego, a w 30. miesiącu życia stwierdzono brak oznak krwawienia z przewodu pokarmowego.

Badanie włączone do analizy klinicznej – opracowanie z 2018 r.:

- Opis przypadku 22-miesięcznego koreańskiego chłopca z chorobą Ménériera w przebiegu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) – Hong 2017. Pacjentowi podano dożylnie albuminy (choroba prowadzi do utraty białka) oraz lansoprazol. Dziesiątego dnia hospitalizacji, dziecko zostało wypisane w stanie bezobjawowym. Wg badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonanego 4 tygodnie po wypisie, błona śluzowa była wygojona, a polipowata śluzówka i zmiany wrzodziejące wchłonięte. W publikacji nie podano dawki i sposobu podania lansoprazolu.

5. Źródła

Badania pierwotne

- Kollins 2021 Kollins F, Supriatmo S, Saragih R, Ilhamd I. Effectivity of Esomeprazole Compared with Lansoprazole in the Treatment of Pediatric with Gastritis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021 Oct 23; 9(B):1424-1427. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7191>
- Ng 2022 Ng LQ, Loh W, Ong JX, Merchant K, Chiou FK. Clinical, histopathological features and efficacy of elimination diet and proton-pump inhibitor therapy in achieving histological remission in Asian children with eosinophilic gastritis. *J Paediatr Child Health*. 2022 Jul;58(7):1244-1250. doi: 10.1111/jpc.15969. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35388934

Rekomendacje kliniczne

- SAOP 2021 Galicia Poblet G, Alarcón Caverro T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Manejo de la infección por *Helicobacter pylori* en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95:383
- Maastricht VI 2022 Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925
- CCR 2021 Ding S-Z, Du Y-Q, Lu H, et al. *Gut* 2022;71:238–253.
- BHMSG 2023 Garcés-Duran R, Kindt S, Kotilea K, François S, Rasschaert G, Smet A, Hauser B, Driessen A, Nkuize M, Burette A, Lamy V, Bontems P, Louis H, Ntounda R, Miendje Deyi VY, Mana F. Belgian consensus for *Helicobacter pylori* management 2023. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023 Jan-Mar;86(1):74-91. doi: 10.51821/86.1.11327. PMID: 36842178

Pozostałe publikacje

- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 marca 2024 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lanzoprazol								
Lanzul, kaps., 30 mg	28 szt.	05909990727032	14,04	14,88	18,63	12,43	50%	12,42
Lanzul S, kaps., 15 mg	28 szt.	05909990869817	7,02	7,56	9,61	6,22	50%	6,50
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 szt.	05909990064045	5,99	6,53	8,58	6,22	50%	5,47
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 szt.	05909990064076	11,99	12,71	16,46	12,43	50%	10,25
Omeprazol								
Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990068425	7,56	8,10	11,85	11,85	50%	5,93
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990880225	15,10	16,01	19,76	12,43	50%	13,55
Bioprazol, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	05909991140779	19,55	20,73	26,94	24,87	50%	14,51
Bioprazol, kaps. dojelitowe twarde, 40 mg	56 szt.	05909991140809	30,46	32,28	41,46	41,46	50%	20,73
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	28 szt.	05909990420537	11,88	12,59	16,34	12,43	50%	10,13
Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	56 szt.	05909990420544	23,76	25,19	31,40	24,87	50%	18,97
Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990077663	8,10	8,64	12,39	12,39	50%	6,20
Helicid 20, kaps., 20 mg	14 szt. (but. 20 ml)	05909990420612	6,50	7,04	9,09	6,22	50%	5,98
Helicid 20, kaps., 20 mg	28 szt.	05909990420629	13,91	14,74	18,49	12,43	50%	12,28
Helicid 20, kaps., 20 mg	90 szt.	05909990422654	37,40	39,65	47,69	39,97	50%	27,71
Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	05909990921324	21,06	22,32	28,53	24,87	50%	16,10
Heligen Neo, kaps. dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	05909991274467	5,37	5,91	9,66	9,66	50%	4,83
Heligen Neo, kaps. dojelitowe, twarde, 40 mg	28 szt.	05909991274511	10,74	11,38	17,59	17,59	50%	8,80
Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg	28 szt.	05909990668779	6,46	7,00	10,75	10,75	50%	5,38
Omeprazole Genoptim, kaps. dojelitowe, twarde, 40 mg	28 szt.	05909991271442	12,70	13,47	19,68	19,68	50%	9,84
Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990772667	16,20	17,17	20,92	12,43	50%	14,71
Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	05909990077731	24,82	26,31	32,52	24,87	50%	20,09
Prazol, kaps., 20 mg	28 szt.	05909990772933	14,56	15,43	19,18	12,43	50%	12,97
Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	05909991272753	5,18	5,72	9,47	9,47	50%	4,74
Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 40 mg	28 szt.	05909991272739	8,64	9,18	15,39	15,39	50%	7,70
Progastim, kaps. dojel., 20 mg	1 but.po 28 szt.	05909990635450	10,21	10,82	14,57	12,43	50%	8,36
Uitop, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	05909990796298	11,79	12,51	16,26	12,43	50%	10,05
Uitop, kaps. dojel., 20 mg	56 szt.	05909990796359	22,57	23,92	30,13	24,87	50%	17,70
Uitop, kaps. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990796533	22,57	23,92	30,13	24,87	50%	17,70
Pantoprazol								
Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990621026	8,70	9,24	11,29	6,22	50%	8,18
Anesteloc 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990621040	15,09	15,99	19,74	12,43	50%	13,53

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Contix, tabl. powł., 20 mg	112 szt.	05909991246525	17,50	18,54	24,75	24,75	50%	12,38
Contix, tabl. dojel., 20 mg	14 szt.	05909991128814	3,46	4,00	5,20	3,11	50%	3,65
Contix, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	05909991246532	34,99	37,09	46,27	46,27	50%	23,14
Contix, tabl. dojel., 40 mg	14 szt.	05909991128418	6,77	7,31	9,36	6,22	50%	6,25
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990478767	3,61	4,15	5,35	3,11	50%	3,80
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478774	7,21	7,75	9,80	6,22	50%	6,69
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990689842	6,50	7,04	9,09	6,22	50%	5,98
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990689859	12,99	13,77	17,52	12,43	50%	11,31
Gerdin 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909991245399	4,77	5,31	7,36	6,22	50%	4,25
Gerdin 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909991245337	9,16	9,71	13,46	12,43	50%	7,25
IPP 20, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990085033	7,55	8,09	10,14	6,22	50%	7,03
IPP 40, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990082643	15,01	15,91	19,66	12,43	50%	13,45
Noacid, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990645640	5,78	6,32	8,37	6,22	50%	5,26
Noacid, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990645732	11,56	12,25	16,00	12,43	50%	9,79
Nolpaza, tabl. dojel., 20 mg	90 szt.	05909990845521	15,28	16,20	21,46	19,98	50%	11,47
Nolpaza, tabl. dojel., 40 mg	90 szt.	05909990845552	30,56	32,40	40,44	39,97	50%	20,46
Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	05909990075041	12,84	13,61	17,36	12,43	50%	11,15
Nolpaza 20 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990075003	6,48	7,02	9,07	6,22	50%	5,96
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909991459789	7,32	7,86	11,61	11,61	50%	5,81
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909991448967	7,34	7,88	11,63	11,63	50%	5,82
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990075089	12,96	13,74	17,49	12,43	50%	11,28
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	05909991459796	14,64	15,52	21,73	21,73	50%	10,87
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	05909991448974	14,69	15,57	21,78	21,78	50%	10,89
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	05909990075126	25,68	27,23	33,44	24,87	50%	21,01
Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990892761	4,32	4,86	6,91	6,22	50%	3,80
Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	05909991186371	9,49	10,07	13,82	12,43	50%	7,61
Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990892853	8,64	9,18	12,93	12,43	50%	6,72
Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	05909991186418	18,99	20,12	26,33	24,87	50%	13,90
Pamyl 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909991046897	3,73	4,27	6,32	6,22	50%	3,21
Pamyl 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909991046941	8,42	8,96	12,71	12,43	50%	6,50
Panprazox, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990817184	5,46	6,00	8,05	6,22	50%	4,94
Panprazox, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990817320	10,96	11,62	15,37	12,43	50%	9,16
Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990698974	4,64	5,18	7,23	6,22	50%	4,12
Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	05909990698981	9,07	9,61	13,36	12,43	50%	7,15
Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990699209	9,40	9,96	13,71	12,43	50%	7,50

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990793907	4,54	5,08	7,13	6,22	50%	4,02
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990794188	8,96	9,50	13,25	12,43	50%	7,04
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909991139759	4,21	4,75	6,80	6,22	50%	3,69
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 szt.	05907553017927	8,42	8,96	12,71	12,43	50%	6,50
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909991035631	8,42	8,96	12,71	12,43	50%	6,50
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojelitowe, 40 mg	56 szt.	05907553017934	14,93	15,82	22,03	22,03	50%	11,02
Panzol, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990652334	7,44	7,98	10,03	6,22	50%	6,92
Panzol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 szt.	05909991069681	9,58	10,15	13,90	12,43	50%	7,69
Panzol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990652372	14,88	15,78	19,53	12,43	50%	13,32
Ranloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	05909990730100	6,43	6,97	9,02	6,22	50%	5,91
Ranloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	05909990730179	12,85	13,62	17,37	12,43	50%	11,16

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	((((((((Infant[Mesh]) OR infant[Title/Abstract]) OR infants[Title/Abstract]) OR neonate[Title/Abstract]) OR neonates[Title/Abstract]) OR toddler[Title/Abstract]) OR toddlers[Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract])	2,497,613
#2	(((Gastritis[Mesh]) OR ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) OR ((inflammation[Title/Abstract]) OR inflammations[Title/Abstract])) AND stomach[Title/Abstract])) OR (((helicobacter[Title/Abstract]) OR pylori[Title/Abstract])) AND infection[Title/Abstract])	55,857
#3	(((lansoprazole[Mesh]) OR omeprazole[Mesh]) OR pantoprazole[Mesh]) OR Proton Pump Inhibitors[Mesh]) OR (((lansoprazole[Title/Abstract]) OR omeprazole[Title/Abstract] OR pantoprazole[Title/Abstract] OR Proton Pump Inhibitors[Title/Abstract]))	29,983
#4	((((((((Infant[Mesh]) OR infant[Title/Abstract]) OR infants[Title/Abstract]) OR neonate[Title/Abstract]) OR neonates[Title/Abstract]) OR toddler[Title/Abstract]) OR toddlers[Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract]) AND (((Gastritis[Mesh]) OR ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) OR ((inflammation[Title/Abstract]) OR inflammations[Title/Abstract])) AND stomach[Title/Abstract])) OR (((helicobacter[Title/Abstract]) OR pylori[Title/Abstract])) AND infection[Title/Abstract])) AND (((lansoprazole[Mesh]) OR omeprazole[Mesh]) OR pantoprazole[Mesh]) OR Proton Pump Inhibitors[Mesh]) OR ((lansoprazole[Title/Abstract]) OR omeprazole[Title/Abstract] OR pantoprazole[Title/Abstract] OR Proton Pump Inhibitors[Title/Abstract]))	257
#5	((((((((Infant[Mesh]) OR infant[Title/Abstract]) OR infants[Title/Abstract]) OR neonate[Title/Abstract]) OR neonates[Title/Abstract]) OR toddler[Title/Abstract]) OR toddlers[Title/Abstract]) OR child[Title/Abstract]) OR children[Title/Abstract]) AND (((Gastritis[Mesh]) OR ((gastritis[Title/Abstract]) OR gastritides[Title/Abstract])) OR ((inflammation[Title/Abstract]) OR inflammations[Title/Abstract])) AND stomach[Title/Abstract])) OR (((helicobacter[Title/Abstract]) OR pylori[Title/Abstract])) AND infection[Title/Abstract])) AND (((lansoprazole[Mesh]) OR omeprazole[Mesh]) OR pantoprazole[Mesh]) OR Proton Pump Inhibitors[Mesh]) OR ((lansoprazole[Title/Abstract]) OR omeprazole[Title/Abstract] OR pantoprazole[Title/Abstract] OR Proton Pump Inhibitors[Title/Abstract])) AND (2021/6/8:3000/12/12[pat])	26

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	infant.ab,kw,ti.	241 145

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	neonate.ab,kw,ti.	51 893
#3	toddler.ab,kw,ti.	8 164
#4	child.ab,kw,ti.	562 204
#5	children.ab,kw,ti.	1 626 401
#6	newborn.ab,kw,ti.	167 742
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2 225 325
#8	exp gastritis/	86 121
#9	gastritis.ab,kw,ti.	36 288
#10	gastritides.ab,kw,ti.	27
#11	inflammation.ab,kw,ti.	918 868
#12	helicobacter.ab,kw,ti.	66 252
#13	pylori.ab,kw,ti.	71 240
#14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1 054 293
#15	lansoprazole.ab,kw,ti.	4 300
#16	omeprazole.ab,kw,ti.	14 171
#17	pantoprazole.ab,kw,ti.	4 634
#18	proton pump inhibitor.ab,kw,ti.	15 789
#19	exp lansoprazole/	13 393
#20	exp pantoprazole/	14 925
#21	exp omeprazole/	39 136
#22	exp proton pump inhibitor/	102 633
#23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	104 628
#24	7 and 14 and 23	1 378
#25	limit 24 to dc=20210608-20240411	212

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 10.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	45994
#2	("infant"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75886
#3	(neonate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28602
#4	(toddler):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2301
#5	("Child"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187964
#6	(children):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	187964
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	235695
#8	MeSH descriptor: [Gastritis] explode all trees	865
#9	(gastritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3091
#10	(gastritides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#11	(inflammation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	54544
#12	("Helicobacter"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6245
#13	(pylori):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6792
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	62823
#15	MeSH descriptor: [Lansoprazole] explode all trees	920
#16	MeSH descriptor: [Omeprazole] explode all trees	3535

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	MeSH descriptor: [Pantoprazole] explode all trees	620
#18	MeSH descriptor: [Proton Pump Inhibitors] explode all trees	1978
#19	(Proton Pump Inhibitors):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4729
#20	(lansoprazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1686
#21	(omeprazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4802
#22	(pantoprazole):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1464
#23	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	9885
#24	#7 AND #14 AND #23	157
#25	#7 AND #14 AND #23 with Cochrane Library publication date Between Jun 2021 and Apr 2024	25