



**PYLERA[®] W SKOJARZENIU
Z OMEPRAZOLEM W ERADYKACJI
H. PYLORI W ZAPOBIEGANIU
NAWROTOWI WRZODÓW ŻOŁĄDKA
U CHORYCH Z WRZODAMI ŻOŁĄDKA
ZWIĄZANYMI Z CZYNNYM LUB
PRZEBYTYM ZAKAŻENIEM *H. PYLORI***

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 6 maja 2013 r.

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koordynacja prac nad raportem; • Wybór potencjalnych komparatorów; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wybór potencjalnych komparatorów; • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Charakterystyka włączonych badań; • Ocena homogeniczności badań; • Kontrola obliczeń; • Opracowanie wyników i wniosków; • Opis dyskusji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Charakterystyka włączonych badań; • Obliczenia; • Opracowanie wyników i wniosków; • Opis ograniczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis wytycznych i standardów leczenia; • Charakterystyka potencjalnych komparatorów; • Analiza systemu refundacji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez

[REDACTED].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie [REDACTED]

[REDACTED].

Spis treści

Indeks skrótów	10
1. Cel analizy	19
2. Metodyka	19
3. Problem zdrowotny – eradykacja <i>H. pylori</i>.....	22
3.1. Populacja docelowa.....	22
3.2. Charakterystyka <i>H. pylori</i>	22
3.3. Choroba wrzodowa.....	24
3.3.1. Przyczyny choroby wrzodowej.....	25
3.3.2. Objawy i powikłania	28
3.3.3. Nawroty.....	29
3.4. Patogeneza zakażeń	30
3.5. Epidemiologia	31
3.6. Rozpoznanie.....	33
3.7. Leczenie	36
3.7.1. Lekooporność	41
3.7.2. Wytyczne i standardy postępowania.....	42
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	54
4. Interwencja – bizmut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol i chlorowodorek tetracykliny + omeprazol.....	55

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	63
■ ■■■■■.....	66
■ ■■■■■.....	66
■ ■■■■■.....	68
■ ■■■■■.....	72
6. Analiza systemu refundacji.....	75
6.1. Sposób finansowania leku Pylera [®] i komparatorów.....	75
7. Przegląd systematyczny.....	81
7.1. Źródła danych.....	81
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	81
7.3. I etap przeglądu – badania wtórne.....	82
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	82
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	83
7.3.3. Badania włączone.....	84
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	87
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	87
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	88
7.4.3. Badania włączone.....	90
7.5. III etap przeglądu.....	94

7.5.1. Strategia wyszukiwania.....	94
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	94
7.5.3. Badania włączone.....	96
7.6. IV etap przeglądu – [REDACTED].....	97
7.6.1. Strategia wyszukiwania.....	98
7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	99
7.6.3. Badania włączone.....	101
7.7. Ocena jakości badań	102
7.8. Analiza statystyczna	103
8. Porównania bezpośrednie OBMT vs [REDACTED]	105
8.1. Charakterystyka włączonych badań	105
8.1.1. Metodyka	105
8.1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych	109
8.1.3. Charakterystyka chorych włączonych do badania	111
8.1.4. Stosowane interwencje	113
8.1.5. Punkty końcowe.....	115
8.2. Ocena homogeniczności.....	117
8.3. Ocena skuteczności.....	118
8.3.1. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	118

8.3.2. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]	
[REDACTED]	
128	
8.4. Podsumowanie oceny skuteczności OBMT vs [REDACTED]	134
8.5. Ocena bezpieczeństwa.....	144
8.5.1. Ocena bezpieczeństwa OBMT 10 dni vs [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	144
8.5.2. Ocena bezpieczeństwa OBMT 10 dni vs [REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	158
8.6. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa OBMT vs [REDACTED]	163
9. Porównanie [REDACTED]	
[REDACTED]	176
9.1. Charakterystyka włączonego badania	177
9.2. Ocena homogeniczności.....	178
9.3. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]	182
9.3.1. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i>	182
9.4. Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]	
[REDACTED]	183
10. Okresowe dane o bezpieczeństwie leku Pylera®	184
[REDACTED]	186
[REDACTED]	187

14.11. Badania wykluczone w II etapie przeglądu na podstawie pełnych tekstów.....	279
14.12..... Badania wstępnie włączone w III etapie przeglądu [REDACTED] [REDACTED]	283
14.13..... Badania wstępnie włączone w IV etapie przeglądu [REDACTED] [REDACTED]	286
15. Spis tabel	291
16. Spis rysunków.....	298
17. Bibliografia	298

Indeks skrótów

Skrót	Pełna nazwa
■	■
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> - Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
ATP	ang. <i>adenosine-5'-triphosphate</i> -adenozyno-5'-trifosforan
BMI	ang. <i>body mass index</i> – współczynnik masy ciała
cagPangl	ang. <i>cag Pathogenicity Island</i> – wyspa patogenności cag
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
■	■
CMV	ang. <i>cytomegalovirus</i> – cytomegalowirus
COX-1	ang. <i>cyclo-oxygenase-1</i> – cyklooksygenaza-1
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ELISA	ang. <i>enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> – test immunoenzymosorbcyjny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H.	łac. <i>Helicobacter</i> – Helikobakter
HSV	łac. <i>Herpes Simplex Virus</i> – wirus opryszczki zwykłej
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> – Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami
IgA	immunoglobulina A
IgG	immunoglobulina G
IPP	inhibitor pompy protonowej
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LPS	lipopolisacharyd
MALT	ang. <i>Mucosa-associated Lymphoid Tissue</i> - tkanka limfatyczna błony śluzowej

Skrót	Pełna nazwa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MIC	ang. <i>minimal inhibitory concentration</i> - minimalne stężenie hamujące
mRNA	ang. <i>messenger RNA</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
MTR	metronidazol
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
O	omeprazol
■	■
■	■
OBMT	omeprazol, bizmut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol, tetracyklina
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p	poziom istotności statystycznej
PCR	ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> - łańcuchowa reakcja polimerazy
PGE1	ang. <i>prostaglandin E1</i> - prostaglandyna E1
PGE2	ang. <i>prostaglandin E2</i> - prostaglandyna E2
PGI2	ang. <i>prostaglandin I2</i> - prostaglandyna I2
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowe dane dotyczące bezpieczeństwa leku
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania

Skrót	Pełna nazwa
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> - kwas rybonukleinowy
r.ż.	rok życia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TET	tetracyklina
TNF	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> - czynnik martwicy nowotworu
tRNA	ang. <i>transfer RNA</i> – transerowy kwas rybonukleinowy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VacA	ang. <i>vacuolating toxin A</i> - cytotoksyna wakuolizująca A
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*) celem analizy klinicznej było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Pylera^{®1} w skojarzeniu z omeprazolem z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz z co najmniej jedną technologią opcjonalną wskazaną przez ekspertów podczas badania ankietowego, w eradykacji *H. pylori* (*Helicobacter pylori*) i w zapobieganiu nawrotowi wrzodów żołądka u chorych z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.

METODYKA

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

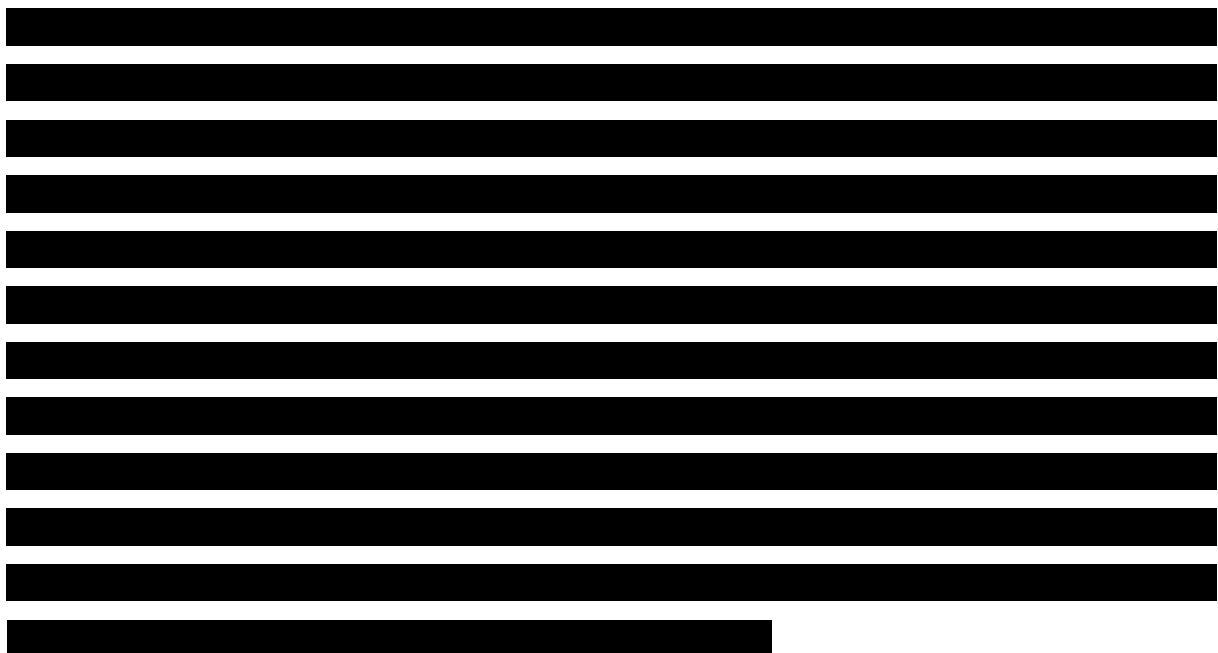
- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:

¹ bizmut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol i chlorowodorek tetracykliny (BMT)

- charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowanej technologii;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii BMT w skojarzeniu z omeprazolem względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Do przeprowadzenia analizy wykorzystano

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

We włączonych badaniach [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

a wynika to przede wszystkim z faktu, że jedną z najczęstszych przyczyn rozwoju choroby wrzodowej jest zakażenie *H. pylori*.

W ramach analizy klinicznej wykonano dodatkową analizę [REDACTED]

[REDACTED] w celu określenia skuteczności leku Pylera®

[REDACTED] zgodnym

z zaleceniami Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* z 2008 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs ██████████

Wyniki analizy skuteczności wykazały, że terapia OBMT stosowana przez 10 dni stanowi interwencję istotnie statystycznie lepszą od ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

Nie zaobserwowano różnic między grupami OBMT 10 dni a ██████████ w odniesieniu do częstości występowania eradykacji *H. pylori* wśród chorych z wrzodami żołądka, jednak autorzy badania wskazują, iż wynik ten należy interpretować z ostrożnością z powodu małej liczebności próby w analizowanej podgrupie. Brak różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*).

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs ██████████

Przewagę terapii OBMT stosowanej przez 10 dni nad ██████████ ██████████ odnotowano wśród chorych z populacji ITT i PP opornych na klarytromycynę.

Brak różnic pomiędzy grupami odnotowano w przypadku stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*). Nie zaobserwowano różnic między grupami OBMT 10 dni a ██████████ w odniesieniu do wskaźnika eradykacji *H. pylori* dla populacji ITT i PP ogółem, wskaźnika eradykacji *H. pylori* wśród chorych bez oporności na klarytromycynę i wskaźnika eradykacji *H. pylori* dla grup OBMT i ██████████ w zależności od obecności bądź braku oporności na metronidazol zarówno dla populacji ITT jak i PP.

W żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano przewagi terapii ██████████

Uzyskane wyniki dowodzą, że terapia OBMT ma wyższą skuteczność względem terapii [REDACTED]

[REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED] przewaga terapii OBMT została wykazana u chorych, u których stwierdzono oporność na klarytromycynę.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

Wyniki analizy skuteczności na podstawie [REDACTED] nie wykazały różnic między terapią OBMT 10 dni a [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona na podstawie [REDACTED] analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w bezpieczeństwie terapii OBMT 10 dni a [REDACTED] na korzyść tej pierwszej w przypadku częstości występowania biegunki w czasie 10 tygodni.

Istotną statystycznie przewagę w bezpieczeństwie [REDACTED] nad terapią OBMT 10 dni odnotowano w przypadku częstości występowania bólu głowy, nudności i odbarwienia kału.

W przypadku porównania terapii OBMT trwającej 10 dni z [REDACTED] [REDACTED] przewagę [REDACTED] zaobserwowano jedynie dla nieprawidłowości w zabarwieniu i konsystencji kału. Natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii OBMT w porównaniu z [REDACTED] stwierdzono w przypadku zaburzeń smaku.

Brak różnic pomiędzy terapią OBMT 10 dni i terapią [REDACTED] odnotowano w przypadku częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie uzyskanych wyników można zatem wnioskować o porównywalnych profilach bezpieczeństwa terapii OBMT i [REDACTED].

WNIOSKI KOŃCOWE

Uzyskane wyniki dowodzą, że terapia OBMT ma wyższą skuteczność względem [REDACTED]

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

[REDACTED] Terapia ta charakteryzuje się również porównywalnym do [REDACTED] profilem bezpieczeństwa.

[REDACTED]
[REDACTED]

Na tej podstawie można wnioskować, iż zasadnym jest stosowanie terapii OBMT w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Pylera® z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną w eradykacji *H. pylori* w skojarzeniu z omeprazolem i w zapobieganiu nawrotowi wrzodów żołądka u chorych z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna zawiera:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowanej technologii;

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- 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;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości /

równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej 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 przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze stron internetowych: URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – eradykacja *H. pylori*

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek Pylera® (bismut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol i chlorowodrek tetracykliny) w skojarzeniu z omeprazolem jest wskazany u dorosłych² chorych do stosowania w:

- eradykacji *Helicobacter pylori*³
- zapobieganiu nawrotowi wrzodów żołądka u chorych z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori* [15].

3.2. Charakterystyka *H. pylori*

Helicobacter pylori, dawniej znana jako *Campylobacter pylori*, jest gram-ujemną, spiralną bakterią zaliczaną do pałeczek. Bakteria bytuje w warunkach niewielkiej dostępności tlenu i wykazuje tropizm tkankowy, zasiedlając warstwę śluzu pokrywającą komórki nabłonkowe, głównie na powierzchni żołądka (w części przyodźwiernikowej) i dwunastnicy, rzadziej w przełyku. Wykazuje dużą ruchliwość w śluzie pokrywającym błony. Ruchliwość ta wynika z wyrastających na jednym z biegunów bakterii od 2 do 6 rzęsek (flagelle). *H. pylori* jest przystosowana do życia w kwaśnym środowisku żołądka, ale największy wzrost wykazuje w środowisku obojętnym. Poprzez produkcję miejscową jonów amonowych i alkalizację otoczenia stwarza sobie warunki do rozmnażania [38, 46].

Do czynników wirulencji bakterii odgrywających istotną rolę w patogenezie zakażenia zaliczamy:

- czynniki kolonizacji;

²lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

³eradykacja *H. pylori* jest przeprowadzana w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, więc lek Pylera® ma zastosowanie w przypadkach, gdy zakażenie jest objawowe [18]

- czynniki przetrwania;
- czynniki odpowiedzialne za działanie toksyczne w stosunku do błony śluzowej żołądka [46].

Jednym z czynników wirulencji *Helicobacter pylori* umożliwiającą kolonizację jest produkcja enzymu ureazy. Enzym ten produkowany jest w pierwszym etapie zakażenia i pozwala na przedostanie się bakterii do warstwy mucyny (glikoproteid, główny składnik śluzu, który stanowi barierę dla bakterii oraz toksyn). Ureaza jest metaloenzymem rozkładającym mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. Powstający amoniak neutralizuje kwaśne środowisko żołądka i podwyższa lokalnie pH na powierzchni jego komórek w bezpośrednim otoczeniu bakterii. Umożliwia to przeżycie bakterii w kwaśnym środowisku. Alkaliczacja stymuluje komórki G żołądka do produkcji gastryny w celu zakwaszenia środowiska. Ta nadmierna produkcja gastryny pobudza sekrecję kwasu solnego i pepsyny, co z kolei jest odpowiedzialne za wzrost kwasowości treści przechodzącej do jelita i ma udział w patogenezie choroby wrzodowej dwunastnicy [26, 35, 46]. Ureaza stymuluje również migrację granulocytów i monocytów do miejsca zakażenia. Uwalniane w wyniku procesu zapalnego mediatory reakcji zapalnej (związki oksydacyjne i reaktywne formy azotowe) oraz jony chlorkowe, które łącząc się z amoniakiem tworzą toksyczną monochloraminę, powodują uszkodzenie komórek nabłonkowych i rozwój zapalenia błony śluzowej żołądka [34].

Do czynników sprzyjających kolonizacji należą także flageliny (z których zbudowane są wici bakterii umożliwiające poruszanie się w lepkiej warstwie śluzu) oraz adhezyny (występują one na powierzchni bakterii i mają duże powinowactwo do receptorów komórek nabłonkowych, a tym samym ułatwiają przyleganie do błony śluzowej żołądka) [26, 46].

Do czynników odpowiedzialnych za działanie toksyczne w obrębie błony śluzowej żołądka zaliczamy cytotoksynę wakuolizującą A (VacA, ang. *vacuolating toxin A*), wyspę patogeniczności cagPI (ang. *cag Pathogenicity Island*), lipopolisacharyd (LPS), amoniak oraz pośrednio pobudzenie mediatorów reakcji zapalnej.

Cytotoksyna wakualizująca A uważana jest za podstawowy czynnik patogenny. Może powodować bezpośrednio uszkodzenie komórek nabłonkowych żołądka oraz obrzęk komórek i podścieliska. Jest stymulatorem wydzielania pepsynogenu, co w bezpośredni sposób wpływa na zmianę kwasowości i jest odpowiedzialne za reakcję zapalną, a także chorobę wrzodową dwunastnicy [26, 35].

Białko CagA kodowane jest przez gen *cagA*, który jest składnikiem grupy genów określanych mianem wyspy patogenności *cagPI*. Jest ona odpowiedzialna za włączanie NF-κB, który reguluje geny uczestniczące w procesach zapalnych, apoptozy i proliferacji komórek [35, 46]. Szczepy *H. pylori cagA*⁺ mogą łatwiej ulegać eradykacji ze względu na krótszy czas ich generacji (czas potrzebny do podwojenia liczby komórek bakteryjnych) w porównaniu do szczepów pozbawionych tego genu [36].

Wytwarzany przez *H. pylori* lipopolisacharyd odpowiedzialny jest za aktywację monocytów. Ma to wpływ na uwalnianie reaktywnego tlenu oraz wytwarzanie cytokin: Interleukina-1β, TNF (ang. *Tumor Necrosis Factor* - czynnik martwicy nowotworu), Interleukina-8 oraz Interleukina-6 [35].

3.3. Choroba wrzodowa

W ciągu ostatnich kilkunastu lat udowodniono, że bakteria *H. pylori* wpływa na występowanie wielu chorób, szczególnie górnej części przewodu pokarmowego. Zakażenie *H. pylori* jest czynnikiem etiologicznym m.in. przewlekłych zmian zapalnych błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka lub chłoniaka typu MALT (ang. *Mucosa-associated Lymphoid Tissue* - tkanka limfatyczna błony śluzowej) [38].

Dotychczas nie wiadomo dokładnie, dlaczego tylko u części zakażonych dochodzi do powstania objawów chorobowych. Prawdopodobnie zależy to zarówno od zjadliwości szczepu bakterii, uwarunkowań gospodarza (odpowiedź immunologiczna, polimorfizm genetyczny), jak i od czynników środowiskowych (np. palenie papierosów, spożywanie alkoholu, przewlekłe leczenie NLPZ (niesteroidowymi

lekami przeciwzapalnymi), długotrwała terapia IPP - inhibitorami pompy protonowej) [38, 49].

Choroba wrzodowa (łac. *Morbus ulcerosus*) to cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawienny to ograniczony ubytek błony śluzowej, któremu towarzyszy naciek zapalny i martwica. Wrzody trawienne powstają tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, w których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną. Wrzody są wynikiem zaburzeń równowagi pomiędzy czynnikami drażniącymi (kwas solny, pepsyna) i ochronnymi (prawidłowo ukrwiona pokryta śluzem błona śluzowa). Najczęściej umiejscawiają się w opuszcce dwunastnicy i w żołądku [3].

3.3.1. Przyczyny choroby wrzodowej

Do częstych przyczyn choroby wrzodowej należą:

- zakażenie *Helicobacter pylori*;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Przyczyny rzadkie to:

- zespół Zollingera i Ellisona;
- choroba Leśniewskiego-Crohna;
- kortykosteroidy (w skojarzeniu z NLPZ);
- mastocytoza układowa;
- zespół rakowiaka;
- bazofilia w zespołach mieloproliferacyjnych;
- przerost komórek G w części odźwiernikowej żołądka;
- zakażenie wirusami HSV (łac. *Herpes Simplex Virus*) – wirus opryszczki zwykłej i CMV (cytomegalowirus);
- zakażenie *Helicobacter heilmanni*;

- leki (chlorek potasu, bifosfoniany, mykofenolan mofetylu);
- zwężenie dwunastnicy;
- napromienianie;
- chemioterapia;
- sarkoidoza;
- przyczyny idiopatyczne [3].

ZAKAŻENIE *H. PYLORI*

Najczęstszą przyczyną choroby wrzodowej jest zakażenie bakterią *Helicobacter pylori*, która dzięki swoim właściwościom jest w stanie przetrwać w niskim pH światła żołądka. Początkowo *H. pylori* wywołuje ostre zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka, które po kilku tygodniach przechodzi w przewlekły stan zapalny. W tym czasie dochodzi do nadmiernego wytwarzania gastryny przez komórki G żołądka pod wpływem stymulacji przez cytokiny, takie jak TNF- α , Interferon- γ i Interleukina-8, oraz do zmniejszenia liczby komórek D wytwarzających somatostatynę, która hamuje wydzielanie gastryny. Prowadzi to do zwiększonego wydzielania gastryny, co wzmacnia z kolei wydzielanie kwasu solnego w żołądku, a w konsekwencji powoduje owrzodzenia [3, 21].

H. pylori stwierdzana jest u większości chorych z chorobą wrzodową dwunastnicy (95%) i w 70-85% przypadków choroby wrzodowej żołądka [21, 37].

W powstawaniu choroby wrzodowej istotną rolę odgrywają też uwarunkowania genetyczne od których zależy może liczba (masa) komórek okładzinowych żołądka wytwarzających kwas solny oraz ich wrażliwość na działanie gastryny [3].

Doświadczenia dotyczące leczenia wrzodu trawiennego u osób z zakażeniem *H. pylori* wskazują, że ta grupa chorych odnosi istotne korzyści z eradykacji bakterii. Chorzy z wrzodem trawiennym żołądka i dwunastnicy wykazują istotnie mniejszą

nawrotowość owrzodzenia po eradykacji w porównaniu do chorych z zagojonym wrzodem bez skutecznej eradykacji [21].

Eradykacja *H. pylori* zmniejsza 10-15-krotnie zarówno ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych żołądka i dwunastnicy, jak i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Po skutecznej eradykacji w ogóle nie obserwuje się powtórnych krwawień. W ciągu roku po eradykacji można się spodziewać ponownego zakażenia u około 1% osób, najczęściej tym samym szczepem *H. pylori* [3].

CHOROBA WRZODOWA A NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Drugą istotną przyczyną choroby wrzodowej jest długotrwałe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U 25% osób przewlekle przyjmujących NLPZ występują wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy [3].

Około 30-40% owrzodzeń trawiennych przebiega bezobjawowo, a 60% krwawień wrzodowych nie jest poprzedzone objawami przepowiadającymi. Ryzyko powikłań wrzodowych (krwawienia i perforacji) w czasie stosowania NLPZ ocenia się na 2% rocznie [3].

Choroba wrzodowa w wyniku przyjmowania tych leków jest spowodowana ich miejscowym i ogólnoustrojowym działaniem. Ogólnoustrojowe działanie NLPZ polega głównie na zmniejszeniu wytwarzania prostaglandyn (PGE_1 , PGE_2 , PGI_2) w błonie śluzowej poprzez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy typu 1 ($COX-1$; ang. *cyclo-oxygenase-1*). Prostaglandyny, a zwłaszcza PGE_2 , mają działanie ochronne, a ich niedobór sprzyja uszkodzeniom błony śluzowej żołądka i dwunastnicy na skutek działania kwasu solnego i pepsyny. NLPZ hamują główne mechanizmy obronne, a mianowicie: ukrwienie błony śluzowej, wydzielanie śluzu i wodorowęglanów przez komórki nabłonkowe oraz proliferację komórkową, która warunkuje procesy odnowy [3].

3.3.2. Objawy i powikłania

U wielu chorych wrzód trawienny przebiega bezobjawowo. Do głównych objawów choroby wrzodowej należą ból o piekącym charakterze i dyskomfort w nadbrzuszu, występujące na czczo (tzw. bóle głodowe) lub w ciągu 1–3 godzin po posiłkach. Charakterystyczne dla owrzodzenia dwunastnicy jest ustępowanie lub zmniejszenie się dolegliwości po spożyciu niewielkiego posiłku. Choroba wrzodowa bywa też czasem przyczyną przykrego uczucia pełności lub rozpierania po posiłkach, a nawet wymiotów. Ból w nadbrzuszu jest mało swoisty dla wrzodu trawiennego. W około 50% przypadków przyczyną bólu nadbrzusza jest inna choroba, najczęściej niestrawność czynnościowa [3].

Choroba wrzodowa może prowadzić do poważnych, czasem nawet zagrażających życiu powikłań. Do najczęstszych powikłań choroby wrzodowej zalicza się:

- krwotok lub przewlekłe krwawienie;
- perforacje;
- zwężenie odźwiernika.

Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego wiąże się ze śmiertelnością rzędu 5-10%. Wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy jest źródłem krwawienia w około 50% przypadków [3].

Perforacja zdarza się u 2-7% chorych. Objawia się nagłym, przeszywającym bólem w nadbrzuszu, po którym szybko rozwijają się objawy rozlanego zapalenia otrzewnej [3].

Zwężenie odźwiernika powstaje w wyniku nawracających owrzodzeń zlokalizowanych w kanale odźwiernika lub opuszce dwunastnicy i występuje u 2-4% wszystkich chorych. Zwężony odźwiernik lub opuszka nie przepuszczają treści żołądkowej do jelit, co powoduje jej zaleganie, nudności i obfite wymioty [3].

3.3.3. Nawroty

Z leczeniem zakażenia *H. pylori* związane są dwa terminy – eliminacja oraz eradykacja. Terminem **eliminacja** określa się nieobecność bakterii bezpośrednio po zakończeniu leczenia, natomiast **eradykacja** oznacza nieobecność bakterii co najmniej po 4 tygodniach od zakończenia leczenia przeciwbakteryjnego [27].

Przyjmuje się, że w wyniku terapii zakażenia *Helicobacter pylori* osiąga się eradykację bakterii u ponad 80% leczonych [18]. Odsetek ten zmniejszył się w ostatnich latach do około 70% [42].

Doświadczenia dotyczące leczenia wrzodu trawiennego u osób z zakażeniem *H. pylori* wskazują, że ta grupa chorych odnosi istotne korzyści z eradykacji bakterii. Chorzy z wrzodem trawiennym żołądka i dwunastnicy wykazują istotnie mniejszą nawrotowość owrzodzenia po eradykacji w porównaniu do chorych z zagojonym wrzodem bez skutecznej eradykacji [3].

Usunięcie *H. pylori* zmniejsza 10-15-krotnie zarówno ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych żołądka oraz dwunastnicy, jak i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Po skutecznej eradykacji w ogóle nie obserwuje się powtórnych krwawień [3].

Częstość ponownych infekcji *H. pylori* w krajach rozwiniętych jest niska i nie przekracza 3%, aczkolwiek w krajach rozwijających się ryzyko reinfekcji jest wysokie [24]. Większość nawrotów zakażenia występuje w pierwszym roku od zakończenia terapii. Nawroty w okresie do 6 miesięcy od leczenia eradykacyjnego są zwykle skutkiem niedoleczenia pierwotnej infekcji, która została jedynie powierzchownie stłumiona [27]. Badania wykorzystujące molekularne techniki, np. PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction* - łańcuchowa reakcja polimerazy) potwierdzają, że mikroorganizmy identyfikowane przed i po terapii są zwykle identyczne [24].

Stopień wznowy zakażenia *H. pylori* jest zróżnicowany zależnie od kraju, np. w Japonii częstość reinfekcji wynosi 0,22% na rok [57], natomiast w Turcji aż 41,5%. [29] W Polsce wskaźnik rocznych nawrotów zakażenia *H. pylori* po roku od

zakończenia leczenia eradykacyjnego wynosi 2,16%. U osób z wrzodami żołądka częstość reinfekcji w ciągu 7 lat od skutecznej eradykacji wynosi 9,7%, natomiast dla wrzodów dwunastnicy odsetek ten wynosi 5,3% [43].

Na występowanie ponownej infekcji *H. pylori* może wpływać wiele czynników. Jednym z nich jest dokładny i skuteczny sposób potwierdzenia eradykacji, który zależy od czułości i swoistości testu wykonywanego po terapii przeciwbakteryjnej. Dlatego też stosownym może być wykonywanie dwóch różnych testów. Częstość reinfekcji zależy również od schematu eradykacji. Zastosowanie terapii o wysokiej skuteczności skutkuje niskim odsetkiem ponownych zakażeń, z kolei terapie o niskim odsetku skutecznej eradykacji związane są z wyższym ryzykiem ponownej infekcji [43]. Wykazano również, że u chorych w wieku 40-60 lat istnieje znacznie wyższe ryzyko reinfekcji *H. pylori*, w porównaniu do osób młodszych i starszych [39].

Skuteczna eradykacja *H. pylori* nie jest równoznaczna z wyleczeniem choroby wrzodowej. Terapia eradykacyjna znacznie redukuje jednak ryzyko odnowienia się choroby wrzodowej [22].

Wyniki metaanalizy pokazują, że wśród chorych z wrzodami żołądka częstość remisji wrzodów po 12 miesiącach wynosiła 97,1% po skutecznej eradykacji oraz 60,9% u osób, u których eradykacja się nie powiodła [40].

W Polsce częstość nawrotów wrzodów u osób po skutecznej eradykacji *H. pylori* nieprzyjmujących NLPZ w pierwszym roku po zakończeniu leczenia wynosi 5%. Odsetek nawrotowych wrzodów jest niemal dwukrotnie wyższy niż odsetek reinfekcji szczepami *H. pylori*. Z tego wynika, że niemal połowa wznów wrzodów nie jest związana z zakażeniem bakteryjnym, a inne czynniki mają równie duży wpływ na odnowienie się choroby wrzodowej [39, 43].

3.4. Patogeneza zakażeń

Helicobacter pylori osiedla się wyłącznie na błonie śluzowej typu żołądkowego. Wnika przez warstwę śluzu na powierzchnię błony śluzowej i przyczepia się do

komórek nabłonka błony śluzowej. W tym miejscu bakterie namnażają się i mogą przetrwać nawet przez całe życie człowieka [48].

Rezerwuarem bakterii jest człowiek. Do czynników sprzyjających zakażeniu zalicza się:

- wiek;
- urodzenie w kraju rozwijającym się;
- niski status społeczny i ekonomiczny;
- zagęszczenie ludzi w mieszkaniach;
- złe warunki higieniczne;
- zanieczyszczenie żywności i wody;
- kontakt z treścią żołądkową (lekarze i pielęgniarki) [4, 32].

Do zakażenia *H. pylori* dochodzi drogą pokarmową, najczęściej we wczesnym dzieciństwie przed osiągnięciem 10. r.ż. i od tego czasu utrzymuje się przez całe życie, chociaż potwierdzono, że u części dzieci może dochodzić do samoistnego ustąpienia zakażenia. W krajach rozwiniętych zakażenie wykrywano u dzieci, które ukończyły 5. r.ż., a jego częstość wynosiła 1-10%, natomiast w krajach rozwijających się – ponad 50% [50].

Uważa się, że do transmisji infekcji dochodzi z człowieka na człowieka i ustalono, że najczęściej matka zakaża dziecko. Istnieje wiele wątpliwości co do drogi, na której najczęściej dochodzi do zakażenia. Rozważane są: gastro-oralna, oralno-oralna i fekalno-oralna. Często do infekcji może dochodzić w wyniku kontaktu ze śliną zainfekowanej osoby (picie ze wspólnych butelek, jedzenie ze wspólnego talerza) lub przez jedzenie zanieczyszczonymi rękami [4, 32, 50].

3.5. Epidemiologia



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.6. Rozpoznanie

Do wykrywania zakażeń *H. pylori* wykorzystywane są testy diagnostyczne, które można podzielić na inwazyjne oraz nieinwazyjne. Metody inwazyjne opierają się na endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego i obejmują: szybki test ureazowy, bezpośrednie badanie mikroskopowe materiału pobranego z błony śluzowej żołądka oraz hodowlę bakteryjną. Do badań nieinwazyjnych zaliczyć należy test oddechowy z mocznikiem znakowanym ^{13}C , testy serologiczne na obecność przeciwciał anti-*H. pylori* w surowicy chorych podejrzanych o infekcję oraz

oznaczanie antygenu *H. pylori* w kale. Wybór testu jest uzależniony od wieku i ogólnego stanu zdrowia chorego. Testy do diagnostyki zakażeń *H. pylori* zalecane przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (PTG-E) przedstawiono w Tabeli 1 [16].

Tabela 1
Testy diagnostyczne stosowane w celu wykrycia zakażenia *Helicobacter pylori* rekomendowane przez PTG-E

Test	Czułość	Specyficzność
Testy inwazyjne		
Szybki test ureazowy	93-97%	95-100%
Badanie histopatologiczne	95%	100%
Testy nieinwazyjne		
Przeciwciała anti- <i>H. pylori</i> (IgG - immunoglobulina G – ilościowe)	85-94%	79-95%
Test oddechowy ¹³ C	90-96%	88-98%
Antygen <i>H. pylori</i> w kale	91-98%	94-99%

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

Jeśli u chorego planowane jest wykonanie badania endoskopowego, należy wykorzystać możliwość diagnostyki zakażenia *H. pylori* poprzez pobranie wycinka błony śluzowej. Testem z wyboru jest wówczas **test ureazowy** z użyciem wycinka pobranego z części przedodźwiernikowej żołądka [18].

Druga z rekomendowanych technik inwazyjnych – **hodowla bakteryjna** – jest metodą rzadko stosowaną. Zaleca się ją w przypadku nieskuteczności przyjmowanego leczenia do oceny wrażliwości bakterii na klarytromycynę w obszarach, w których odsetek szczepów opornych na ten lek wynosi 15-20% [18].

W przypadku, gdy endoskopia nie jest planowana, obecność zakażenia *H. pylori* ocenia się za pomocą jednego z testów nieinwazyjnych. Zalicza się do nich **test oddechowy**, w którym wykorzystuje się aktywność wytwarzanej przez bakterię ureazy. Jest on zalecany w diagnostyce zakażenia ze względu na dokładność oraz łatwość wykonania. Polega na doustnym podaniu roztworu mocznika znakowanego izotopem węgla ^{13}C (^{14}C). W przypadku obecności bakterii, ureaza bakteryjna rozkłada mocznik do dwóch cząsteczek: amoniaku i dwutlenku węgla. Powstający dwutlenek węgla z krwioobiegu dostaje się do płuc, z których jest wydalany wraz z wydychanym powietrzem. Obecność znacznika w wydychanym powietrzu świadczy o infekcji. Test oddechowy jest wiarygodnym wskaźnikiem czynnego zakażenia *H. pylori*, ponieważ fizjologicznie w żołądku nie stwierdza się obecności ureazy. Zaletami testu są: wysoka czułość, swoistość i nieinwazyjność [47].

W diagnostyce serologicznej wykorzystuje się **testy ELISA** (ang. *enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – test immunoenzymosorbcyjny), pozwalające ocenić obecność przeciwciał klas IgA (immunoglobulina A) i IgG (immunoglobulina B). Badania serologiczne dają dodatni wynik zarówno w przypadku obecnego, jak i przebytego (leczonego) zakażenia *H. pylori*. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego testy serologiczne jakościowe wykonywane z pełnej krwi lub śliny ze względu na małą dokładność nie mogą być podstawą do zdiagnozowania zakażenia *H. pylori*. Niektóre sytuacje kliniczne, np.: zanikowe zapalenie żołądka, obecność krwi lub żółci w żołądku, leczenie inhibitorami pompy protonowej oraz leczenie antybiotykami, mogą być przyczyną fałszywie ujemnych wyników jakościowych testów serologicznych [47].

Ilościowe testy serologiczne są przydatne do diagnostyki zakażenia *H. pylori* u osób z krwawiącym wrzodem żołądka lub dużymi zmianami zanikowymi błony śluzowej (co powoduje małe zagęszczenie bakterii na powierzchni błony śluzowej), u których testy inwazyjne i test oddechowy mogą dawać wyniki fałszywie ujemne [18].

Ostatnią z rekomendowanych metod diagnostycznych jest **test na obecność antygenów *H. pylori* w kale**. Jest to test nieinwazyjny o czułości i swoistości

zbliżonej do testów oddechowych. Test wykrywający antygeny *H. pylori* w kale jest szczególnie przydatny u dzieci [18].

3.7. Leczenie

Zakażenie wywołane przez *Helicobacter pylori* powoduje zapalenie błony śluzowej żołądka i miejscową oraz ogólną odpowiedź immunologiczną, która zwykle nie pozwala na samoistne wyeliminowanie drobnoustroju z organizmu. Celem prowadzonego leczenia jest całkowite, trwałe usunięcie bakterii, czyli eradykacja.

Wskazania do podjęcia leczenia eradykacyjnego *H. pylori* przedstawiono w rozdziale „Wytyczne i standardy postępowania”. W przypadku bezobjawowego przebiegu zakażenia, eradykacja nie jest rutynowo stosowana.

Zgodnie z wytycznymi zarówno polskich, jak i światowych towarzystw naukowych, leczenie eradykacyjne zakażenia *H. pylori* opiera się na stosowaniu równolegle inhibitora pompy protonowej (IPP) oraz kombinacji dwóch lub trzech z poniższych antybiotyków: amoksycyliny (AMX), klarytromycyny (CL), metronidazolu (MTR), tetracykliny (TET) i lewofloksacyny [7, 18, 19, 31, 42, 45, 50].

Inhibitory pompy protonowej stanowią grupę leków stosowanych powszechnie w leczeniu schorzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ich działanie polega na zahamowaniu wytwarzania kwasu solnego przez pompę protonową, znajdującą się w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. W efekcie dochodzi do osłabienia wydzielania kwasu żołądkowego i podwyższenia pH w żołądku. Z chemicznego punktu widzenia IPP są słabymi zasadami, pochodnymi sulfinylobenzimidazolu. Obecnie w Polsce dostępnych jest pięć leków z grupy IPP – omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, esomeprazol oraz rabeprazol [54].

Amoksycylina jest półsyntetycznym antybiotykiem β -laktamowym o działaniu bakteriobójczym, należącym do grupy aminopenicylin. Mechanizm działania penicylin jako antybiotyków polega na blokowaniu aktywności enzymów bakteryjnych –

transpeptydaz –biorących udział w ostatnim etapie syntezy peptydoglikanu ściany komórki bakteryjnej [48].

Klarytromycyna zaliczana jest do antybiotyków makrolidowych. Podobnie jak inne makrolidy hamuje syntezę białek w komórkach wrażliwych bakterii poprzez odwracalne wiązanie się z podjednostką 50S rybosomów [50].

Metronidazol jest pochodnym nitroimidazolu. Wykazuje działanie pierwotniakobójcze oraz bakteriobójcze wobec drobnoustrojów beztlenowych. Mechanizm działania metronidazolu związany jest z redukcją grup nitrowych, co prowadzi do powstania pochodnych cytotoksycznych. Zredukowana forma leku działa na drobnoustrojowy DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy), powodując przerwanie łańcucha i śmierć komórki [50].

Tetracyklina zaliczana jest do grupy antybiotyków tetracyklinowych. Wytwarzana jest przez niektóre szczepy *Streptomyces*. Charakteryzuje się szerokim spektrum przeciwbakteryjnym. Mechanizm działania tetracykliny polega na hamowaniu biosyntezy białka i procesów fosforylacyjnych w komórkach bakteryjnych przez wiązanie się z podjednostką 30S rybosomu [50].

Lewofloksacyna zaliczana jest do grupy chinolonów. Są to związki syntetyczne, pochodne chlorochiny. Chinolony działają bakteriobójczo poprzez zahamowanie syntezy bakteryjnego DNA [50].

Leki stosowane w terapii zakażenia *H. pylori* stosuje się doustnie. Odznaczają się one dobrą niestrawnością w dwunastnicy i żołądku, penetracją przez warstwę śluzu oraz dużą aktywnością wobec *H. pylori*. Zastosowanie w terapii inhibitorów pompy protonowej zwiększa dodatkowo biodostępność stosowanych antybiotyków, przyspiesza gojenie i powoduje ustąpienie dolegliwości bólowych [35].

Skuteczność eradykacji zależy od kilku czynników, między innymi od:

- pierwotnej lub wtórnej oporności bakterii na stosowane leki;
- czasu trwania terapii;

- przestrzegania przez chorych zaleceń lekarskich [7].

Leczenie pierwszej linii (definiowane jako pierwszy schemat terapeutyczny zastosowany u chorego po potwierdzeniu zakażenia) obejmuje 7-dniową terapię za pomocą tzw. schematu trójleckowego, zawierającego inhibitor pompy protonowej podawany w standardowych dawkach oraz dwa spośród trzech antybiotyków: amoksycylinę, klarytromycynę, metronidazol. Terapia trwająca 7 dni jest zalecana przez aktualne wytyczne europejskie [42] oraz przez autorów ostatniego wydania *Interny Szczeklika* [24], natomiast terapia 10-14 dniowa jest zgodna z uprzednio obowiązującymi standardami, np. [redacted]

Możliwe opcje terapeutyczne oraz dawkowanie zostały zobrazowane poniżej na podstawie [redacted]

Tabela 2.
Schematy terapeutyczne stosowane w pierwszej linii u chorych zakażonych *Helicobacter pylori* wg [redacted]

IPP	Antybiotyk	Dawka	Dawkowanie
IPP*	+ amoksycylina + metronidazol	1000 mg 500 mg	2 razy na dobę
IPP*	+ klarytromycyna + metronidazol	500 mg 500 mg	2 razy na dobę
IPP*	+ amoksycylina + klarytromycyna	1000 mg 500 mg	2 razy na dobę

*dawki konwencjonalne (2 razy na dobę): omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18, 24]

Zgodnie z najnowszym wydaniem *Interny Szczeklika*, ze względu na wzrastającą oporność szczepów *H. pylori* na klarytromycynę, preferowane jest leczenie schematem zawierającym amoksycylinę i metronidazol. Warto jednak podkreślić, że u dorosłych oporność na metronidazol dotyczy 45%, a na klarytromycynę 18% szczepów *H. pylori* [24].

Wytyczne [redacted] na obszarach, na których oporność szczepów *H. pylori* na klarytromycynę jest wysoka, w leczeniu pierwszej linii zalecają schemat czterolekowy, zawierający bizmut potasu cytrynianu zasadowego, chlorowoderek tetracykliny, metronidazol (wchodzące w skład preparatu Pylera®) oraz inhibitor pompy protonowej [42].

Na terenach o niskiej oporności na klarytromycynę wytyczne [redacted] w pierwszej linii leczenia rekomendują terapię trójskładnikową opartą o klarytromycynę (IPP + CL + AMX lub IPP + CL + MTR). Terapia czterolekowa z zastosowaniem soli bizmutu (preparat Pylera®) stanowi alternatywę możliwą do zastosowania w pierwszej linii leczenia w powyższej populacji [42].

W przypadku nieskuteczności pierwszego zastosowanego schematu terapeutycznego, w drugiej linii zalecane jest podanie:

- terapii czterolekowej z wykorzystaniem soli bizmutu (preparat Pylera®) lub terapii trójlekowej z wykorzystaniem lewofloksacyny – w przypadku regionów o niskiej oporności na klarytromycynę ([redacted]);
- terapii trójlekowej opartej na lewofloksacynie – w przypadku regionów o wysokiej oporności na klarytromycynę ([redacted]);
- jednego z zalecanych schematów terapii czterolekowej – wytyczne [redacted] (Tabela 3).

Tabela 3.
Schematy terapeutyczne stosowane w drugiej linii u chorych zakażonych *Helicobacter pylori* wg [redacted]

IPP	Antybiotyk	Dawka	Dawkowanie
IPP*	+ amoksycylina + metronidazol + tetracyklina	1000 mg 500 mg 250 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę 3 razy na dobę
IPP*	+amoksycylina	1000 mg	2 razy na dobę

IPP	Antybiotyk	Dawka	Dawkowanie
	+ metronidazol + sole bizmutu	500 mg 120 mg	2 razy na dobę 4 razy na dobę

Czas leczenia: przedłużenie do 14 dni;

*dawki konwencjonalne (2 razy na dobę): omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

Jeżeli leczenie drugiej linii jest nieskuteczne, a wskazania do eradykacji są bezwzględne, zgodnie z [REDAKTOWANE], terapia kolejnej linii powinna obejmować:

- ocenę wrażliwości izolowanych szczepów na antybiotyki zalecane do leczenia eradykacyjnego (amoksycylina, metronidazol, klarytromycyna, tetracyklina);
- rozważenie wprowadzenia lewoflaksycyny z amoksycyliną;
- dodanie probiotyku⁴;
- przedłużenie leczenia do 14 dni (jeżeli poprzednie kuracje były prowadzone w krótszym czasie) [18].

Nowym sposobem eradykacji *H. pylori* jest terapia sekwencyjna. Polega ona na zastosowaniu w następujących po sobie etapach większej liczby antybiotyków, np. IPP z amoksycyliną przez 5 dni, a następnie IPP w połączeniu z klarytromycyną i metronidazolem przez kolejne 5 dni. Umożliwia to wykorzystanie różnych mechanizmów działania przeciwbakteryjnego przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [45].

Prowadzone są również badania nad leczeniem adjuwantowym, w którym oprócz standardowej terapii stosuje się probiotyki, laktoferynę wołową, kurkuminę. Leczenie to w niektórych badaniach zwiększa odsetek eradykacji i zmniejsza działania niepożądane terapii podstawowej, jednak obecnie nie jest zalecane jako postępowanie standardowe [18].

⁴ Probiotyki – żywe mikroorganizmy, które podane w odpowiedniej ilości wywołują korzystny wpływ na gospodarza i łagodzą działania niepożądane, np. *Lactobacillus* [42]

3.7.1. Lekooporność

Jedną z głównych przyczyn niepowodzeń eradykacji *Helicobacter pylori* jest lekooporność. Można ją podzielić na: mikrobiologiczną, farmakologiczną oraz kliniczną. Oporność mikrobiologiczna oraz farmakologiczna związane są bezpośrednio z samą bakterią i mają największe znaczenie w eradykacji patogenu. Oporność kliniczna wynika natomiast z cech osobniczych chorego [35].

W przypadku terapii eradykacyjnej *H. pylori* największą rolę odgrywa oporność na klarytromycynę. Wzrost oporności na ten antybiotyk w populacji można powiązać zarówno z częstym jej stosowaniem w leczeniu zakażeń układu oddechowego, jak i z pojawianiem się nowych mutacji bakterii. Globalna oporność *H. pylori* na klarytromycynę wzrosła z 9% w 1998 r. do 17,6% w 2008 r. W Europie Centralnej, Wschodniej i Zachodniej oporność na klarytromycynę jest wysoka i przekracza 20%. Jedynie w Europie Północnej wynosi <10% i jest uważana za niską [42]. W Polsce łączna oporność na klarytromycynę wynosi 28%, natomiast pierwotna u chorego nieleczonego i wtórna u chorego leczonego odpowiednio 22% i 54% [18].

Szczególną uwagę zwraca się również na dużą oporność *H. pylori* na metronidazol. Oporność ta w populacji Europy Zachodniej jest zróżnicowana i waha się między 7% a 49%, natomiast w Europie Wschodniej obserwowana jest u 31-38% chorych [35]. W Polsce łącznie 46% szczepów *H. pylori* jest niewrażliwych na ten lek, a oporność pierwotna i wtórna wynoszą odpowiednio 41% i 68% [18]. Stwierdzono, że oporność na metronidazol jest mniejsza i ma mniejszy wpływ na końcowy wynik leczenia, jeśli stosuje się go jednocześnie z amoksycyliną lub związkami bizmutu [35].

Metaanaliza 93 badań klinicznych obejmujących ponad 10 tys. chorych wykazała, że największe znaczenie dla skuteczności leczenia ma oporność *H. pylori* na klarytromycynę. W klasycznym układzie trójlekowym z amoksycyliną lub metronidazolem (przy zachowanej wrażliwości na ten ostatni) obniża ona skuteczność eradykacji odpowiednio o 66,2% (95% CI: 58,2; 74,2) i 35,4% (95% CI: 25,4; 45,4). Oporność na MTR w terapii trójlekowej z amoksycyliną powoduje spadek

3.7.2.1. Wytoczne zagraniczne

Dokument stanowi IV edycję wytycznych postępowania w zakażeniach *H. pylori*. Obejmuje następujące zagadnienia:

- 1) wskazania i przeciwwskazania do podjęcia diagnostyki w kierunku zakażenia *H. pylori* oraz rozpoczęcia eradykacji;
- 2) schematy terapeutyczne rekomendowane w kolejnych liniach leczenia eradykacyjnego zakażenia *H. pylori*;
- 3) prewencja raka żołądka oraz potencjalnych powikłań zakażeń.

Wskazania do podjęcia leczenia eradykacyjnego zakażenia *H. pylori* stanowią:

- choroba wrzodowa;
- niestrawność czynnościowa;
- chłoniak żołądka typu MALT;
- przewlekłe leczenie NLPZ;
- małopłytkowość samoistna;
- niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza o niewyjaśnionej przyczynie;
- niedobór witaminy B12.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecane schematy leczenia eradykacyjnego *H. pylori*.

Tabela 4.**Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –**

Regiony o niskiej oporności na klarytromycynę
<ul style="list-style-type: none">• W pierwszej linii leczenia rekomendowana jest terapia trójlekowa oparta o klarytromycynę (IPP + CL + AMX lub IPP + CL + MTR); alternatywę stanowi terapia czterolekowa z zastosowaniem soli bizmutu⁵• Wydłużenie terapii z 7 do 10-14 dni zwiększa skuteczność eradykacji o ok. 5% i może być rozważane• Schematy trójlekowe IPP + CL + AMX oraz IPP + CL + MTR są równoważne pod względem skuteczności• Po niepowodzeniu terapii trójlekowej rozważane mogą być: terapia czterolekowa z wykorzystaniem soli bizmutu⁵ lub terapia trójlekowa z wykorzystaniem lewofloksacyny• Rosnący odsetek oporności na lewofloksacynę powinien być brany pod uwagę przy wyborze rodzaju terapii• Po niepowodzeniu terapii drugiej linii, terapia trzeciej linii powinna być poprzedzona badaniem wrażliwości na antybiotyki
Regiony o wysokiej oporności na klarytromycynę
<ul style="list-style-type: none">• W pierwszej linii leczenia rekomendowana jest terapia czterolekowa z zastosowaniem soli bizmutu; jeśli niemożliwe jest zastosowanie tego schematu, rekomendowana jest terapia sekwencyjna lub terapia czterolekowa bez soli bizmutu• Po niepowodzeniu terapii czterolekowej rekomendowane jest zastosowanie terapii trójlekowej opartej na lewofloksacynie• Rosnący odsetek oporności na lewofloksacynę powinien być brany pod uwagę przy wyborze rodzaju leczenia
Pacjenci z alergią na penicylinę
<ul style="list-style-type: none">• W regionach o niskiej oporności na klarytromycynę, w pierwszej linii rekomendowane jest stosowanie schematu IPP + CL + MTR• W regionach o wysokiej oporności na klarytromycynę rekomendowana jest terapia czterolekowa z zastosowaniem soli bizmutu oraz terapia trójlekowa: IPP + tetracyklina + MTR• W drugiej linii rekomendowana jest terapia trójlekowa: IPP + CL + lewofloksacyna

Źródło: opracowanie własne na podstawie [42]

Wskazania do podjęcia leczenia eradykacyjnego zakażenia *H. pylori* stanowią:

- obecne lub przebyte wrzody żołądka i/lub dwunastnicy niezależnie od tego, czy doszło do powikłań;

⁵ Np. preparat Pylera®

- resekcja raka żołądka;
- chłoniak żołądka typu MALT;
- zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka;
- niestrawność;
- rak żołądka w rodzinie (I stopień pokrewieństwa);
- na życzenie pacjenta (po konsultacji z lekarzem).

Tabela 5.

Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Pierwsza linia leczenia
<ul style="list-style-type: none"> • IPP oraz dwa z trzech antybiotyków AMX, CL, MTR <ul style="list-style-type: none"> ○ Schemat stosowany i akceptowany na całym świecie ○ Niepowodzenie terapii odnotowywane jest w 30% przypadków – wydłużenie czasu leczenia z 7 do 10-14 dni może prowadzić do zwiększenia odsetka eradykacji, aczkolwiek postępowanie takie budzi kontrowersje • Terapia czterolekowa: IPP + sole bizmutu + dwa z trzech antybiotyków: amoksycylina, klarytromycyna, tetracyklina <ul style="list-style-type: none"> ○ Bardziej skomplikowane dawkowanie (niższy <i>compliance</i> niż w przypadku terapii trójlekowej) ○ Podobne lub wyższe odsetki eradykacji jak w przypadku terapii trójlekowej
Druga linia leczenia (<i>rescue therapy</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Powtórne leczenie inną kombinacją antybiotyków – powinna zostać uwzględniona lokalna oporność <i>Helicobacter pylori</i> na antybiotyki • IPP + TET 500 mg 3 x dziennie + bizmut 4 x dziennie + MTR 500 mg 3 x dziennie przez 10 dni • IPP + AMX 1 g 2 x dziennie + lewofloksacyna 500 mg 2 x dziennie przez 10 dni (odsetek eradykacji: 87%)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [31]

Bezwzględne wskazania do podjęcia leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* stanowią:

- czynna choroba wrzodowa (wrzód żołądka, dwunastnicy);
- choroba wrzodowa w wywiadzie;

- rak żołądka;
- chłoniak żołądka typu MALT.

Wskazania, w których eradykacja *H. pylori* może być rozważana:

- niestrawność (jako element strategii *test-and-treat*);
- rak żołądka w rodzinie (I stopień pokrewieństwa);
- zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka;
- przewlekłe leczenie NLPZ;
- niestrawność funkcjonalna;
- niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza o niewyjaśnionej przyczynie.

Tabela 6.

Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Pierwsza linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">• Terapia trójlekowa: CL (500 mg 2 x dziennie) + AMX (1 g 2 x dziennie) lub MTR (500 mg 2 x dziennie) + IPP (standardowe dawki 2 x dziennie) – 7 dni
Druga linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">• Terapia czterolekowa: IPP (standardowe dawki 2 x dziennie), subsalicylan bizmutu (125 mg 4 x dziennie) + TET (250-500 mg 4 x dziennie) + MTR (250 mg 4 x dziennie) – 10 dni• Przy braku dostępności soli bizmutu zalecana jest kombinacja: AMX (1 g 2 x dziennie) lub TET (500 mg 2 x dziennie) + MTR (500 mg 2 x dziennie) + IPP (standardowe dawki 2 x dziennie) – 14 dni

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

Wskazania do podjęcia diagnostyki w kierunku *H. pylori* oraz leczenia eradykacyjnego zakażeń stanowią:

- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- chłoniak żołądka typu MALT;

- resekcja żołądka z powodu wczesnego raka;
- zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka;
- niestrawność czynnościowa;
- idiopatyczna plamica małopłytkowa;
- polipy żołądka.

Kontrowersyjne jest stosowanie eradykacji w następujących sytuacjach klinicznych:

- choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa;
- niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza o niewyjaśnionej przyczynie;
- przewlekła pokrzywka.

Tabela 7.

Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Pierwsza linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">• IPP, AMX, CL – 7 dni
Druga linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">• IPP, AMX, MTR – 5-10 dni
Trzecia linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">• IPP, AMX, lewofloksacyna

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]

Wskazania do stosowania leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori*:

- choroba wrzodowa;
- chłoniak żołądka typu MALT;

- zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka;
- resekcja żołądka z powodu raka we wczesnym stadium;
- rak żołądka w rodzinie (I stopień pokrewieństwa);
- na życzenie pacjenta (po konsultacji z lekarzem);
- niestrawność czynnościowa;
- w celu redukcji ryzyka wystąpienia wrzodu żołądka oraz krwawienia z górnego odcinka dróg pokarmowych u chorych niestosujących NLPZ;
- przed rozpoczęciem długotrwałego stosowania aspiryny u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wrzodowej;
- u pacjentów leczonych długotrwale za pomocą aspiryny, którzy mają w wywiadzie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego/perforacje;
- choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa u chorych przyjmujących długotrwałe leczenie za pomocą inhibitorów pompy protonowej;
- w celu zapobieżenia rozwojowi raka żołądka w populacji z dużą częstością występowania tego typu raka;
- samoistna małopłytkowość i niedokrwistość z niedoboru żelaza o niewyjaśnionej przyczynie.

Tabela 8.**Schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –**

Standardowa terapia trójlekowa (7-14 dni)
<ul style="list-style-type: none">• IPP, AMX 1 g, CL 500 mg 2 x dziennie• IPP, MTR 400 mg, CL 500 mg 2 x dziennie• IPP, AMX 1 g, MTR 400 mg 2 x dziennie
Terapia czterolekowa (7-14 dni)
<ul style="list-style-type: none">• IPP 2 x dziennie, bizmut 240 mg 2 x dziennie, MTR 400 mg 2 lub 3 x dziennie, TET 500 mg 4 x dziennie

Terapia trójlekowa z wykorzystaniem lewofloksacyny (10 dni)
<ul style="list-style-type: none">IPP, lewofloksacyna 250 mg (lub 500 mg), AMX 1 g 2 x dziennie
Terapia trójlekowa z wykorzystaniem ryfabutyiny (7-10 dni)
<ul style="list-style-type: none">IPP, ryfabutyina 150 mg, AMX 1 g 2 x dziennie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [20]

Tabela 9.

Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Pierwsza linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">Terapia trójlekowa: IPP, AMX, CL stosowana przez 7 dniTerapia czterolekowa z wykorzystaniem soli bizmutu stanowi skuteczną alternatywę dla terapii trójlekowej: IPP, bizmut, MTR, TET – 7-14 dniBrak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie terapii sekwencyjnej, jako alternatywnej w pierwszej linii leczenia
Druga linia leczenia
<ul style="list-style-type: none">Obejmuje cztery schematy: standardową terapię trójlekową (jeśli nie była wcześniej stosowana), terapię czterolekową z wykorzystaniem soli bizmutu, terapię trójlekową opartą na lewofloksacynie oraz terapię trójlekową opartą na ryfabutyinie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [20]

Wskazania do diagnostyki w kierunku *H. pylori* oraz rozpoczęcia eradykacji:

- czynny wrzód trawienny (żołądka lub dwunastnicy);
- choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie (nieleczona w kierunku *H. pylori*);
- chłoniak żołądka typu MALT;
- resekcja żołądka z powodu raka we wczesnym stadium;
- niestrawność czynnościowa.

Kontrowersyjne jest stosowanie leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* w przypadku następujących wskazań:

- niestrawność inna niż wrzodowa;
- choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa;
- leczenie NLPZ;
- niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza o niewyjaśnionej przyczynie;
- wysokie ryzyko rozwoju raka żołądka.

Tabela 10.

Schematy terapeutyczne rekomendowane w pierwszej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Schemat	Czas trwania terapii	Odsetek eradykacji	Komentarz
Standardowe dawki IPP* 2 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, AMX 1 000 mg 2 x dziennie	10-14	70-85%	Rekomendowane u pacjentów z brakiem alergii na penicylinę, którzy nie otrzymywali wcześniej makrolitów
Standardowe dawki IPP* 2 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, MTR 500 mg 2 x dziennie	10-14	70-85%	Rekomendowane u pacjentów z alergią na penicylinę, którzy nie otrzymywali wcześniej makrolidów lub nie tolerują terapii czteroskładnikowej opartej na solach bizmutu
Salicylan bizmutu 525 mg 4 x dziennie, MTR 500 mg 4 x dziennie, ranitydyna 150 mg 2 x dziennie lub standardowe dawki IPP* 1-2 x dziennie	10-14	75-90%	Rekomendowane u pacjentów z alergią na penicylinę
IPP + AMX 1 g 2 x dziennie, po którym podawane jest:	5	>90%	Wymaga walidacji w Ameryce Północnej
IPP + CL 500 mg, tinidazol 500 mg 2 x dziennie	5		

*dawki standardowe: omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg, rabeprazol – 20 mg, esomeprazol – 40 mg; 2 razy na dobę

Nie wszystkie powyższe schematy są zaakceptowane przez FDA. FDA rekomenduje następujące schematy terapeutyczne:

1. bizmut 525 mg 4 x dziennie, MTR 250 mg 4 x dziennie, TET 500 mg 4 x dziennie – przez 2 tygodnie + IPP zgodnie z powyższym – przez 4 tygodnie

2. lanzoprazol 30 mg 2 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, AMX 1 g 2 x dziennie – 10 dni
3. omeprazolem 20 mg 2 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, AMX 1 g 2 x dziennie – 10 dni
4. esomeprazol 40 mg 1 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, AMX 1 g 2 x dziennie – 10 dni
5. rabeprazol 20 mg 2 x dziennie, CL 500 mg 2 x dziennie, AMX 1 g 2 x dziennie – 7 dni

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16]

Tabela 11.

Schematy terapeutyczne rekomendowane w drugiej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

Schemat	Czas trwania terapii	Odsetek eradykacji	Komentarz
IPP 1 x dziennie, TET, Pepto Bismol (subsalicylan bizmutu), MTR 4 x dziennie	7	68% (CI _{95%} : 62%; 74%)	Terapia dostępna w USA, tania, ale składająca się z dużej liczby tabletek oraz z umiarkowanie częstymi działaniami niepożądanymi
IPP + AMX 1 g 2 x dziennie, lewofloksacyna 500 mg 1 x dziennie	10	87% (CI _{95%} : 82%; 92%)	Wymaga walidacji w Ameryce Południowej

Źródło: opracowanie własne na podstawie [16]

3.7.2.2. Wytyczne polskie

W opracowaniu przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia zakażeń *H. pylori* u osób dorosłych i dzieci sformułowane przez [redacted]. Zgodnie z nimi do chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, stanowiących wskazania do leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* u dorosłych należą:

- wrzód dwunastnicy;
- wrzód żołądka;
- choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie;
- przebyta operacja z powodu choroby wrzodowej;
- zapalenie żołądka (zmiany nasilone z aftami);
- zmiany przedrakowe (zapalenie zanikowe, metaplazja, dysplazja);

- resekcja żołądka z powodu wczesnego raka;
- rak żołądka w rodzinie (do II stopnia pokrewieństwa);
- polipy gruczolakowate i hiperplastyczne żołądka (po ich usunięciu);
- chłoniak żołądka typu MALT;
- choroba Menetriera;
- niestrawność czynnościowa;
- przewlekłe leczenie NLPZ;
- na życzenie pacjenta (po konsultacji z lekarzem).

Sytuacje kliniczne, w których nie ma wskazań do stosowania terapii eradykacyjnej zakażenia *H. pylori* obejmują:

- brak objawów klinicznych (włączając w to brak czynników podnoszących ryzyko zachorowania na raka żołądka);
- chorobę refluksową żołądkowo-przełykową (leczenie wskazane u chorych z chorobą refluksową żołądkowo-przełykową ze współistniejącym zapaleniem błony śluzowej części przedodźwiernikowej żołądka oraz u chorych z przewidywanym długotrwałym leczeniem IPP);
- przewlekłe powierzchniowe zapalenie żołądka;
- choroby poza przewodem pokarmowym za wyjątkiem samoistnej małopłytkowości i niedokrwistości spowodowanej niedoborem żelaza o niewyjaśnionej przyczynie.

██████████ rekomenduje zestawy terapeutyczne w pierwszej, drugiej oraz trzeciej linii leczenia eradykacyjnego.

Tabela 12.
Schematy terapeutyczne rekomendowane w pierwszej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

IPP*	+ amoksycylina + metronidazol	1000 mg 500 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę	Czas leczenia: 10-14 dni
lub				
IPP*	+ klarytromycyna + metronidazol	500 mg 500 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę	
lub				
IPP*	+ amoksycylina + klarytromycyna	1000 mg 500 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę	

*dawki konwencjonalne: omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg; 2 razy na dobę

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

Tabela 13.
Schematy terapeutyczne rekomendowane w drugiej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

IPP*	+ amoksycylina + metronidazol + tetracyklina	1000 mg 500 mg 250 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę 3 razy na dobę	Przedłużenie leczenia do 14 dni (jeżeli poprzednie leczenie trwało 10 dni)
lub				
IPP*	+ amoksycylina + metronidazol + sole bizmutu (jeśli dostępne)	1000 mg 500 mg 120 mg	2 razy na dobę 2 razy na dobę 4 razy na dobę	

*dawki konwencjonalne: omeprazol – 20 mg, lanzoprazol – 30 mg, pantoprazol – 40 mg; 2 razy na dobę

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

Tabela 14.
Schematy terapeutyczne rekomendowane w trzeciej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń *H. pylori* –

- Ocena wrażliwości izolowanych szczepów na antybiotyki zalecane do leczenia eradykacyjnego (AMX, MTR, CL, TET);
- Wprowadzenie lewofloksacyny z amoksycyliną;
- Dodanie probiotyku (jeśli wcześniej nie był stosowany);
- Przedłużenie leczenia do 14 dni (jeśli poprzednie kuracje były prowadzone w krótszym okresie czasu).

Źródło: opracowanie własne na podstawie [18]

4. Interwencja – bizmut potasu cytrynianu zasadowego, metronidazol i chlorowodorek tetracykliny + omeprazol

Z uwagi na fakt, że analizowana interwencja obejmuje podanie preparatu Pylera[®] w skojarzeniu z omeprazolem w poniższym rozdziale przedstawiono opis leku Pylera[®] oraz omeprazolu na przykładzie leku Polprazol[®] PPH.

Preparat Pylera[®] [15]

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone stosowane w eradykacji *Helicobacter pylori*

ATC: A02BD08

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu w Polsce:
12.12.2011 r. (URPLWMI PB)

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19518

Skład:

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg bizmutu potasu cytrynianu zasadowego, 125 mg metronidazolu oraz 125 mg chlorowodoru tetracykliny.

Wskazania do stosowania:

Produkt Pylera[®] wskazany jest do eradykacji *Helicobacter pylori* w skojarzeniu z omeprazolem i w zapobieganiu nawrotom wrzodów żołądka u pacjentów z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*.

Dawkowanie i sposób podania:

Pojedyncza dawka produktu Pylera® obejmuje 3 identyczne kapsułki twarde. Lek należy przyjmować 4 razy na dobę: 3 kapsułki po śniadaniu, 3 kapsułki po obiedzie, 3 kapsułki po kolacji oraz 3 kapsułki przed snem (najlepiej z przekąską). Łączna dawka dobową wynosi 12 kapsułek. Terapia powinna być prowadzona przez 10 dni.

Inhibitor pompy protonowej (np. jedną tabletkę (kapsułkę) omeprazolu 20 mg) należy przyjmować dwa razy na dobę, jednocześnie z dawkami produktu Pylera® po porannym i wieczornym posiłku, przez 10 dni terapii.

Mechanizm działania:

Bizmut: Dokładne działanie bizmutu w leczeniu *H. pylori* jest nieznane. Najprawdopodobniej jest ono związane z działaniem toksycznym bezpośrednio na czynność błony komórkowej, hamowaniem syntezy białka i ściany komórkowej, hamowaniem aktywności enzymu ureazy, zapobieganiem przylegania do komórki (cytoadherencja), syntezy ATP (ang. *adenosine-5'-triphosphate* -adenozyno-5'-trifosforan) oraz niespecyficznym, kompetytywnym oddziaływaniu na transport żelaza.

Sole bizmutu:

W eradykacji *H. pylori* znajdują zastosowanie następujące sole bizmutu: zasadowy cytrynian tripotasowo-bizmutawy, cytrynian i salicylan bizmutu. Tworzą one nierozpuszczalne kompleksy z białkami wysiękowymi na powierzchni owrzodzenia, działając osłaniająco wobec kwasu solnego i pepsyny na uszkodzoną błonę śluzową żołądka i dwunastnicy. Sole bizmutu w tym wskazaniu stosowane są w połączeniach z innymi lekami np. w leczeniu trójlekowym z metronidazolem, amoksycyliną lub tetracykliną [56].

Oprócz funkcji ochronnej, związki bizmutu mają również słabe działanie bakteriobójcze w stosunku do *H. pylori*. Po przeniknięciu ściany komórkowej tworzą one depozyty wewnątrz ściany komórki. Unieczynnione zostają w ten sposób mechanizmy adhezji *H. pylori* do komórek nabłonka odźwiernika. Zaburzenia metabolizmu bakterii powodowane przez bizmut doprowadzają *in vitro* do lizy ich

komórek w przeciągu 30-90 minut, na drodze zaburzeń w funkcjonowaniu błony komórkowej oraz blokowania syntezy białek, składników ściany komórkowej i adenozy-5'-trifosforanu [56].

Istotną kwestię dotyczącą stosowania związków bizmutu stanowi bezpieczeństwo. Sole bizmutu nie wchłaniają się systematycznie, co może prowadzić do ich wysokiego poziomu we krwi oraz potencjalnej toksyczności [41].

W 2008 r. Ford i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę wszystkich randomizowanych badań klinicznych porównujących terapie oparte na związkach bizmutu z innymi metodami leczenia. Przegląd objął 35 randomizowanych badań klinicznych i łączną liczbę 4 763 pacjentów, w tym 2 435 leczonych solami bizmutu [23]. Przeprowadzona metaanaliza wykazała brak poważnych działań niepożądanych u chorych otrzymujących terapię z solami bizmutu. Brak również istotnej statystycznie różnicy w ogólnej liczbie działań niepożądanych pomiędzy pacjentami przyjmującymi sole bizmutu a chorymi leczonymi innymi schematami oraz brak różnic w występowaniu poszczególnych działań niepożądanych takich jak: ból brzucha, biegunka, zawroty głowy, metaliczny posmak w ustach, nudności lub wymioty. Nie występowała także istotna statystycznie różnica w liczbie pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych. Jedyna istotna statystycznie różnica dotyczyła występowania ciemnych stolców [41, 22].

Podsumowując, przegląd systematyczny i metaanaliza dostarczają mocnych dowodów, że związki bizmutu w leczeniu *H. pylori* są bezpieczne i dobrze tolerowane [22]. Sole bizmutu mogą powodować tymczasowe i niegroźne ściemnienie stolca oraz przebarwienia języka wskutek przemiany w siarczek bizmutu w układzie pokarmowym [15].

Metronidazol: Przeciwdrobnoustrojowy mechanizm działania metronidazolu zależy od stopnia redukcji jego grupy nitrowej przez nitroreduktazę oraz inne reduktazy do rodników anionu azotanu. Rodniki te niszczą DNA bakterii, powodując w ostateczności śmierć komórki.

Tetracyklina: Tetracyklina wiąże się specyficznie z podjednostką 30S rybosomu i zapobiega dostępowi tRNA (ang. *transfer RNA* – transferowy kwas rybonukleinowy) do mRNA (ang. *messenger RNA* – matrycowy kwas rybonukleinowy) układu rybosomalnego zaburzając syntezę białka.

Przeciwwskazania:

Stosowanie produktu Pylera® jest przeciwwskazane:

- u kobiet w ciąży i karmiących piersią;
- u dzieci (do 12 lat)⁶;
- u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby;
- u pacjentów z nadwrażliwością na cytrynian potasowo-bizmutowy, metronidazol lub inne pochodne nitroimidazolowe, tetracykliny lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Działania niepożądane:

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Pylera® pochodzą z badań Melfertheiner i wsp. (2011) - *critical appraisal* tego badania znajduje się w aneksie.

Działania niepożądane obserwowane w trakcie kontrolowanych prób klinicznych produktu Pylera® w skojarzeniu z omeprazolem były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa bizmutu potasu cytrynianu zasadowego, metronidazolu i chlorowodoru tetracykliny stosowanymi oddzielnie. Profil bezpieczeństwa produktu Pylera® obserwowany po wprowadzeniu leku do obrotu nie odbiega od profilu z badań klinicznych.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zaburzenia smaku (w tym metaliczny smak w ustach), biegunka, nudności, nietypowy stolec (w tym czarny stolec).

⁶lek Pylera® nie jest zalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$): zakażenia pochwy, brak łaknienia, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, senność, wymioty, ból brzucha (w tym nadbrzusza), niestrawność, zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej, wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, wysypka (w tym wysypka grudkowo-plamista, wysypka swędząca), przebarwienie moczu, stany asteniczne.

Działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$): kandydoza jamy ustnej, kandydoza pochwy, nadwrażliwość na lek, niepokój, depresja, bezsenność, zaburzenia czucia, parestezje, utarta pamięci, drżenie, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, obrzęk języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, odbijanie, przebarwienie języka, pokrzywka, świąd, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, nierefundowany w Polsce.

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania preparatu Pylera[®] ze środków publicznych w innych krajach.

Omeprazol (Polprazol® PPH) [14]

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej

ATC: A02BC01

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu w Polsce:
29.10.2007 r. (URPLWMiPB)

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14171

Mechanizm działania:

Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej – H⁺/K⁺-ATP-azy. Wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

Wskazania do stosowania:

Omeprazol zalecany jest w następujących wskazaniach:

- leczenie owrzodzenia dwunastnicy;
- zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy;

- leczenie owrzodzenia żołądka;
- zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka;
- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w terapii eradykacyjnej *Helicobacter pylori* w chorobie wrzodowej;
- leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ;
- zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia;
- leczenie refluksowego zapalenia przełyku;
- długoterminowe leczenie podtrzymujące u pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku;
- leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku;
- leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Dawkowanie i sposób podania:

Leczenie owrzodzeń żołądka:

Zalecana dawka omeprazolu wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów gojenie następuje w ciągu czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do zagojenia, proces ten zachodzi zwykle podczas kolejnych czterech tygodni leczenia. U pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie, zalecane jest stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie uzyskiwane jest zwykle w okresie ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka:

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzenia żołądka u pacjentów z chorobą wrzodową oporną na leczenie zaleca się stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz

na dobę. W razie konieczności dawka ta może być zwiększona do 40 mg raz na dobę.

Schematy zalecane w celu eradykacji zakażenia Helicobacter pylori u pacjentów z chorobą wrzodową:

W celu eradykacji zakażenia *H. pylori* przy wyborze antybiotyków należy uwzględnić nie tylko indywidualną tolerancję pacjenta na lek, ale i krajowe, regionalne oraz lokalne charakterystyki lekooporności, a także wytyczne dotyczące leczenia.

- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1 000 mg, wszystkie produkty dwa razy na dobę przez jeden tydzień;
- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 250 mg (zamiennie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg lub tynidazol 500 mg), wszystkie produkty dwa razy na dobę przez jeden tydzień;
- Omeprazol 40 mg jeden raz na dobę z amoksycyliną 500 mg oraz metronidazolem 400 mg (lub 500 mg lub tynidazolem 500 mg), wszystkie produkty trzy razy na dobę przez jeden tydzień.

Jeżeli po zakończeniu kuracji zakażenie *H. pylori* się utrzymuje, możliwe jest powtórzenie każdego z proponowanych schematów.

Działania niepożądane:

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych podczas stosowania omeprazolu (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia oraz nudności/wymioty.

Status refundacyjny:

Lek wydawany na receptę, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji objęty w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (poziom odpłatności 50%).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁸z wyjątkiem chorych bez potwierdzonego wrzodu trawiennego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 4

[REDACTED]

[REDACTED] 8

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania leku Pylera® i komparatorów

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że lek Pylera® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 15.

Preparaty stanowiące podstawę limitu w grupach terapeutycznych

Substancja czynna	Grupa terapeutyczna	Preparat stanowiący podstawę limitu w grupie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 8

Substancja czynna	Dawkowanie
■	■
■	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL i wytycznych postępowania w leczeniu eradykacyjnym *Helicobacter pylori* [18]

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

Tabela 17.

Ceny detaliczne, wysokości limitów finansowania oraz dopłaty świadczeniobiorcy dla wybranych preparatów stosowanych w eradykacji *H. pylori*

Preparat stanowiący podstawę limitu w grupie	Opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*cena detaliczna, wysokość limitu finansowania oraz dopłata świadczeniobiorcy dla preparatu Pylera® w przypadku objęcia leku refundacją ze środków publicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 18.

Przybliżone koszty terapii eradykacyjnej *H. pylori* przy zastosowaniu schematów: Pylera® + O (10 dni) oraz [REDACTED]

Schemat terapeutyczny	Preparat	Cena za dawkę dobową [PLN]	Koszt [REDACTED]	Sumaryczny koszt [REDACTED]	Koszt 14-dniowej terapii [PLN]	Sumaryczny koszt 14-dniowej [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [44]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid);
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid);
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (badania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa leku Pylera[®] przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie

dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2., 7.4.2, 7.5.2, 7.6.2.

7.3. I etap przeglądu – badania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (infekcja *H. pylori*) oraz interwencji badanej (Pylera[®]). Zarówno w bazach Medline i Embase jak i w bazie Cochrane Library wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (przegląd systematyczny). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie opracowań wtórnych dla interwencji badanej. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej, a także nazwy handlowej interwencji badanej w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem I etapu przeglądu było odnalezienie przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy mogących stanowić podstawę dla niniejszej analizy.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.6.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania wtórne (przeglądy systematyczne⁹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [53]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:**
 - dorośli¹⁰ chorzy wymagający eradykacji *Helicobacter pylori*¹¹;
 - dorośli chorzy z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, u których możliwe jest zapobieganie nawrotom wrzodów żołądka;
- **interwencja:** Pylera® (bizmut potasu cytrynianu zasadowego 140 mg, metronidazol 125 mg i chlorowoderek tetracykliny 125 mg w pojedynczej kapsułce) w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 10, 20 lub 40 mg;
- **metodyka:** badania wtórne: przeglądy systematyczne¹² z lub bez metaanalizy spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [51]); dodatkowym kryterium był język publikacji: polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;

⁹przeglądy spełniające kryteria Cook'a [17]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

¹⁰lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12 a 18 r.ż.

¹¹

¹²przeglądy spełniające kryteria Cook'a [17]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** badania pierwotne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono [REDACTED] publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), w której odnaleziono w sumie [REDACTED] publikacji.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono [REDACTED] spełniające zarówno kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2.

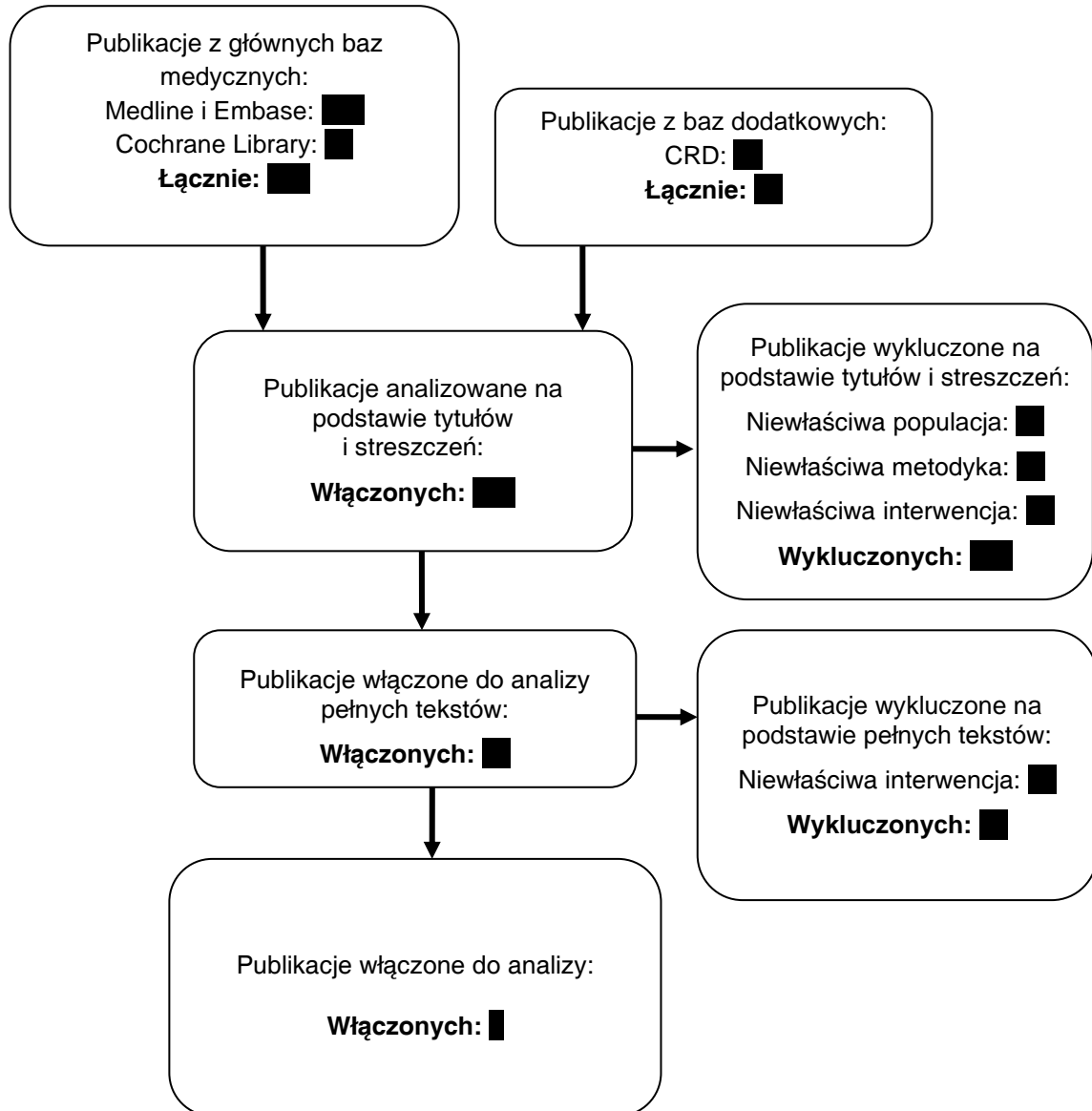
Odnaleziono przeglądy systematyczne [REDACTED] w których szeroko analizowana jest skuteczność eradykacyjna różnych terapii stosowanych w przypadku zakażeń *H. pylori*. W publikacjach tych poddana analizie jest również terapia BMT z zastosowaniem inhibitora pompy protonowej, [REDACTED].

Ze względu na szeroko ujęte kryteria włączenia we wspomnianych wyżej przeglądach systematycznych (tzn. ocena różnych terapii niebędących ocenianą interwencją) nie będą one szczegółowo charakteryzowane w niniejszym opracowaniu, opis włączonych przeglądów znajduje się w załączniku 14.7. [REDACTED]

[REDACTED] zatem uznano, że zasadne jest przeprowadzenie kolejnego etapu przeglądu systematycznego, w którym głównym celem będzie odnalezienie badań pierwotnych dla interwencji badanej.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowej bazie informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.10

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap I



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (infekcja *H. pylori*) oraz interwencji badanej (Pylera[®]). Zarówno w bazach Medline i Embase jak i w bazie Cochrane Library nie wykorzystano zapytań odnoszących się do metodyki badań, ani nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie wszystkich badań pierwotnych z grupą kontrolną dla interwencji badanej. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla produktu leczniczego Pylera[®] w eradykacji *H. pylori* w skojarzeniu z omeprazolem i w zapobieganiu nawrotowi wrzodów żołądka u chorych z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zwrócono się z prośbą do Zamawiającego o udostępnienie okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa leku Pylera[®].

Pomimo konstrukcji strategii umożliwiającej odnalezienie wszystkich badań pierwotnych z grupą kontrolną dla ocenianej technologii, zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.6.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Celem drugiego etapu przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych, które mogłyby stanowić podstawę analizy.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:**
 - dorośli¹³ chorzy wymagający eradykacji *Helicobacter pylori*¹⁴;
 - dorośli chorzy z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, u których możliwe jest zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka;
- **interwencja:** Pylera® (bizmut potasu cytrynianu zasadowego 140 mg, metronidazol 125 mg i chlorowodorek tetracykliny 125 mg w pojedynczej kapsułce) w skojarzeniu z omeprazolem w dawce 10, 20 lub 40 mg;

¹³lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

¹⁴

- **komparator:**

[Redacted text block]

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. wskaźnik eradykacji świadczący o skuteczności terapii, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa); dodatkowym kryterium był język publikacji: polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dzieci;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inne niż wyżej wymienione;
- **punkty końcowe:** nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;
- **metodyka:** przeglądy systematyczne i niesystematyczne, badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono [REDACTED] publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono [REDACTED] publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono [REDACTED] publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono [REDACTED] publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono [REDACTED]

[REDACTED]

W odnalezionych badaniach uczestniczą chorzy spełniający kryterium populacji, które jest zgodne ze wskazaniem leku Pylera® określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Pylera®*, czyli:

- dorośli¹⁵ chorzy wymagający eradykacji *Helicobacter pylori*¹⁶:

[REDACTED]

¹⁵lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

¹⁶[REDACTED]

- dorośli¹⁷ chorzy z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, u których możliwe jest zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁷lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymano okresowe dane dotyczących bezpieczeństwa leku Pylera[®] – PSUR, które przedstawiono szczegółowo w rozdziale 10.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

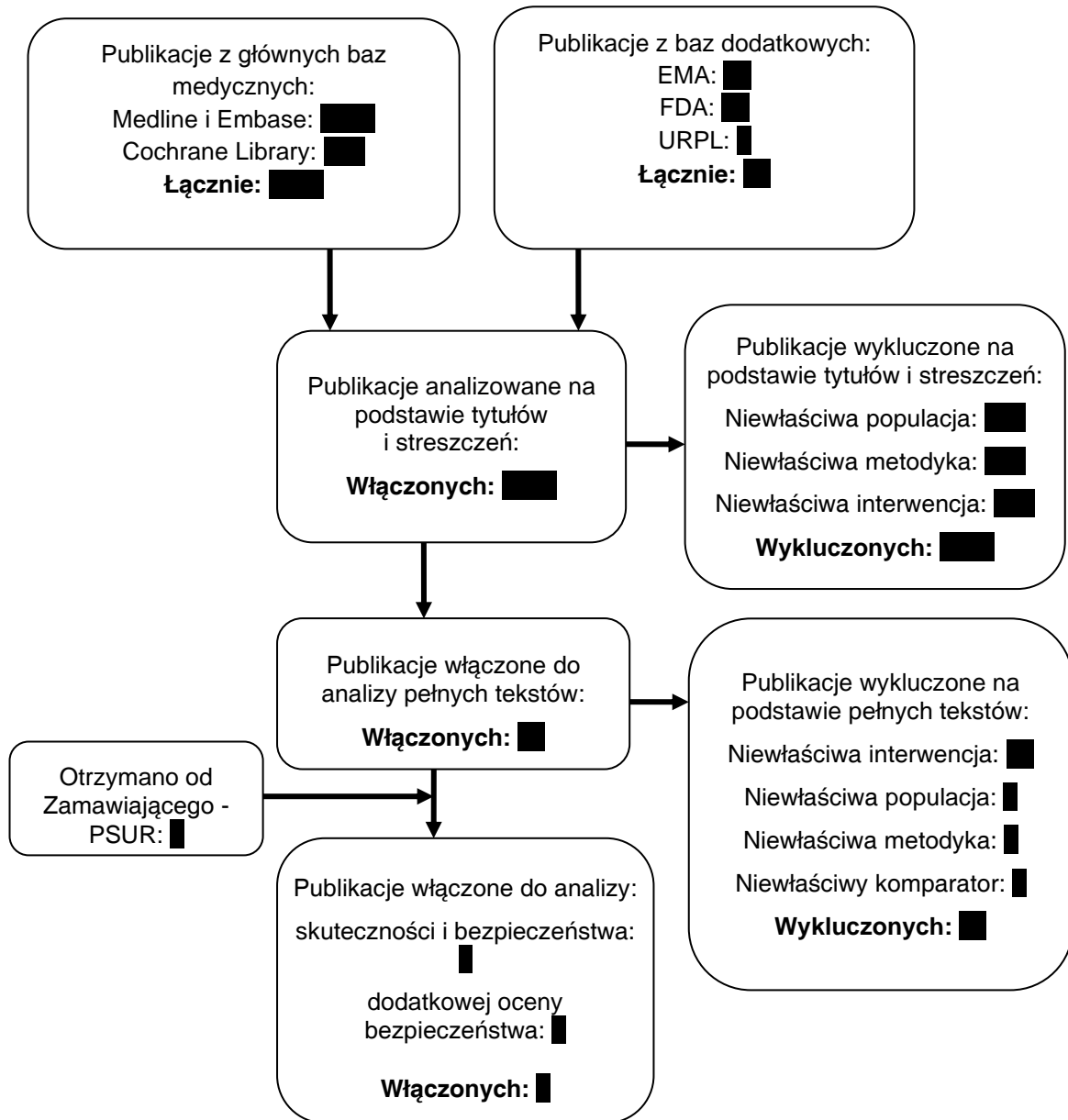
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych oraz dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.11.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap II



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

7.5. III etap przeglądu

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (infekcja *H. pylori*) oraz [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.5.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

18 [REDACTED]

- **populacja:** [REDACTED]
 - dorośli¹⁹ chorzy wymagający eradykacji *Helicobacter pylori*²⁰;
 - dorośli chorzy z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, u których możliwe jest zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka;
- **interwencja:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **komparator:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- **punkty końcowe:** [REDACTED]
[REDACTED]
- **metodyka:** [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** [REDACTED]
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- **punkty końcowe:** [REDACTED]
[REDACTED]

¹⁹lek Pylera[®] jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

²⁰

[REDACTED]

- metodyka: [REDACTED]
[REDACTED]

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono [REDACTED] publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy wstępnie włączono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96, natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.12.

7.6.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (infekcja *H. pylori*) oraz [REDACTED]

[REDACTED]. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było [REDACTED]

[REDACTED]

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.5.

7.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

[REDACTED]

Kryteria włączenia badań:

- populacja: [REDACTED]
 - dorośli²¹ chorzy wymagający eradykacji *Helicobacter pylori*²²;

²¹ lek Pylera[®] jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

²² [REDACTED]

- dorośli²³ chorzy z wrzodami żołądka związanymi z czynnym lub przebyłym zakażeniem *H. pylori*, u których możliwe jest zapobieganie nawrotowi wrzodów żołądka;
- **interwencja:** [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- **komparator:** [redacted]
[redacted]
[redacted]
- **punkty końcowe:** [redacted]
[redacted]
- **metodyka:** [redacted]
[redacted]
[redacted]

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** [redacted]
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- **punkty końcowe:** [redacted]
[redacted]
- **metodyka:** [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

²³lek Pylera® jest przeciwwskazany u chorych poniżej 12 r.ż. i niezalecany u chorych między 12. a 18. r.ż.

7.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono [REDACTED] publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

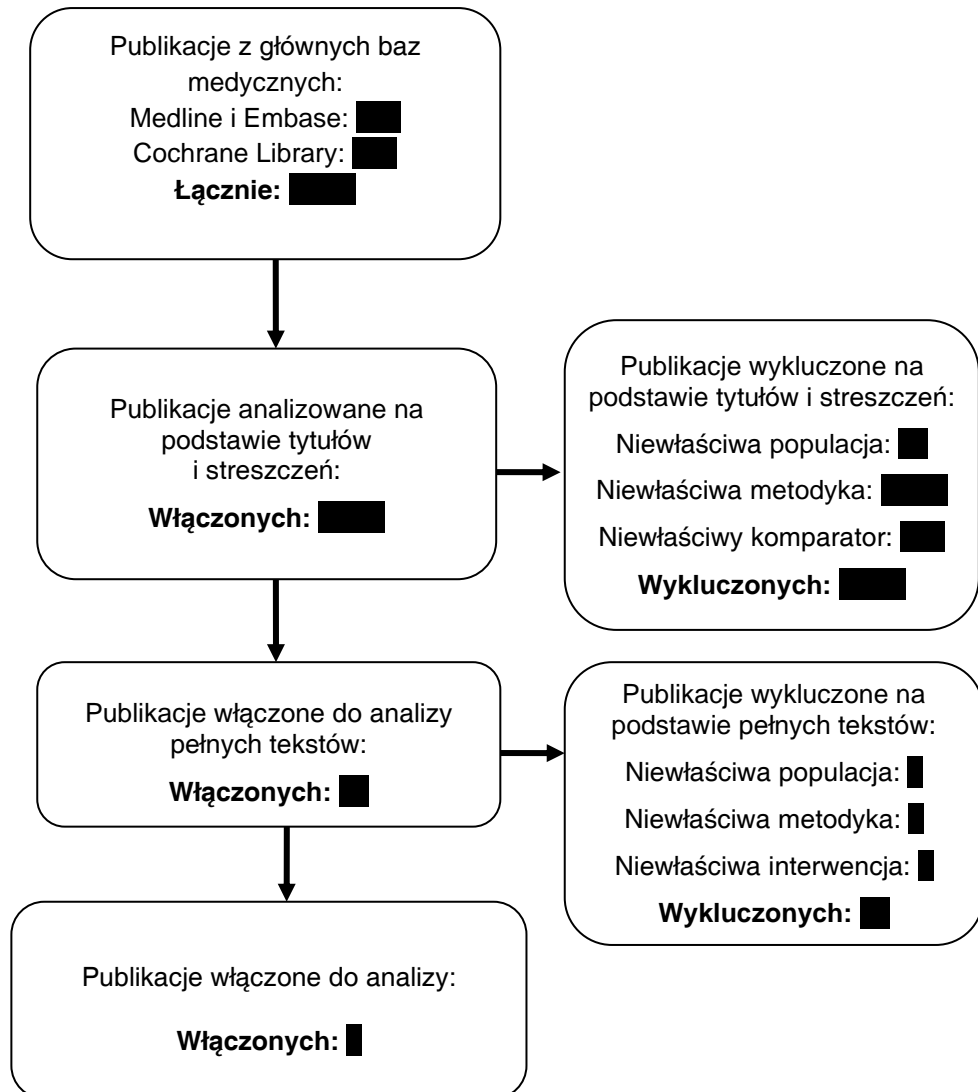
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 5). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.13

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap IV



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

7.7. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [33] oraz według szczegółowej skali stworzonej przez analityków wykonujących raport (Tabela 83).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [28] (Tabela 81).

7.8. Analiza statystyczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

Metodyka włączonych badań została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Metodyka badań włączonych do analizy

Badanie	[Redacted]	[Redacted]
Randomizacja	[Redacted]	[Redacted]
Zaślepienie	[Redacted]	[Redacted]
Okres obserwacji	[Redacted]	[Redacted]
Liczba chorych	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja badana	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja kontrolna	[Redacted]	[Redacted]
Punktacja Jadad	[Redacted]	[Redacted]
Klasyfikacja AOTM	[Redacted]	[Redacted]
Sponsor	[Redacted]	[Redacted]
Podejście do testowanej hipotezy	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 21.
Szczegółowa ocena jakości badań eksperymentalnych włączonych do analizy

■	■	■		■	
		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

■	■	■		■	
		■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 22.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Tabela 23
Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy

Badanie		[REDACTED]		[REDACTED]	
Grupa chorych		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba mężczyzn (%)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek (SD) [lata]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rasa, n (%)	Biała	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Azjatycka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Czarna lub afrykańska	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Inna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia wartość BMI (SD) [kg/m ²]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obecność wrzodów żołądka (obecnie bądź w przeszłości), n (%)	Tak	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Nie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czynny wrzód dwunastnicy, n (%)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik ureazowego testu oddechowego, n (%)	<i>H. pylori</i> pozytywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	<i>H. pylori</i> negatywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki szybkiego testu ureazowego (badanie moczu), n (%)	<i>H. pylori</i> pozytywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	<i>H. pylori</i> negatywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki badania histologicznego, n (%)	<i>H. pylori</i> pozytywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	<i>H. pylori</i> negatywny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 24.
Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Interwencja	Substancja czynna	Dawkowanie	Droga podania	Leczenie wspomagające
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Doustnie	W razie potrzeby dozwolone było przyjmowanie do 4 razy na dobę 200 mg wodorotlenku glinu wraz z 200 mg wodorotlenku magnezu lub 25 mg symetykonu.
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Doustnie	W razie potrzeby dla wszystkich chorych dozwolone było przyjmowanie w czasie trwania badania do 100 tabletek 300 mg wodorotlenku glinu.
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDAKTOWANE]

8.1.5. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w eradykacji *H. pylori*.

[Redacted text block]

Innymi ocenianymi punktami końcowymi była eradykacja *H. pylori* w zależności od oporności na dany antybiotyk lub stanu zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według Cochrane Handbook [30] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w analizowanych badaniach wraz z definicjami.

Tabela 25.
Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Eradykacja <i>H. pylori</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Eradykacja <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem oporności na antybiotyki	[REDACTED]	[REDACTED]
Eradykacja <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem obecności stanów chorobowych	[REDACTED]	[REDACTED]
Niepowodzenie terapii	[REDACTED]	[REDACTED]

Punkt końcowy		
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>)		
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych		
Profil bezpieczeństwa		

Źródło: opracowanie własne na podstawie

8.2. Ocena homogeniczności

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.3. Ocena skuteczności

8.3.1. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność leku Pylera® stosowanego wraz z omeprazolem, względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] dla następujących punktów końcowych:

- eradykacja *H. pylori* zarówno dla populacji PP jak i ITT w 6. i 10. tygodniu albo w 6. lub 10. tygodniu;
- eradykacja *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na metronidazol lub klarytromycynę, bądź jednoczesnej oporności na oba leki w 6. i 10. tygodniu;
- eradykacja *H. pylori* z uwzględnieniem stanów chorobowych w 6. i 10. tygodniu;
- niepowodzenie terapii w 6. tygodniu;

- stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) w czasie leczenia (7 lub 10 dni).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.3.1.1. Wskaźnik eradykacji *H. pylori*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla tego punktu końcowego zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 27.
Wskaźnik eradykacji *H. pylori* na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		różnica 95% CI	IS
	95% CI	N	95% CI	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 28.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na metronidazol/klarytromycynę występującej przed włączeniem do badania na podstawie [Redacted text]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na metronidazol/klarytromycynę występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		IS	[REDACTED]		IS	
	95% CI	N		95% CI	N		
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.3.1.3. Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem obecności stanów chorobowych

Występowanie eradykacji *H. pylori* było obserwowane również w zależności od obecności wrzodów żołądka, bądź bez ich obecności, jednak z objawami niestrawności.

Istotna statystycznie różnica między grupami została zaobserwowana jedynie w przypadku występowania eradykacji dla populacji bez wrzodów, jednak z niestrawnościami. [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Wskaźnik eradykacji *H. pylori* na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*według autorów badania wyniki należy interpretować z ostrożnością, ponieważ brak różnic może wynikać z małej liczebności próby w analizowanej podgrupie

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.3.1.4. Niepowodzenie terapii

[Redacted text block]

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Liczba chorych, u których wykazano niepowodzenie terapii na podstawie

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.3.1.5. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*)

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki.

Tabela 32.
Średnia wartość stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) na podstawie liczby przyjętych leków stosujących leki zgodnie z zaleceniami na podstawie

Badanie	[Redacted]			[Redacted]			MD (95% CI)	IS
	Średnia	SD	N	n (%)	SD	N		
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.3.2. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

Analiza skuteczność leku Pylera® względem [REDACTED]

[REDACTED], dla następujących punktów końcowych:

- eradykacja *H. pylori* zarówno dla populacji PP jak i ITT w 6. i 10. tygodniu;
- eradykacja *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na klarytromycynę lub metronidazol w 6. i 10. tygodniu;
- niepowodzenie terapii w 6. tygodniu;
- stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) w czasie leczenia (10 dni).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.3.2.1. Wskaźnik eradykacji *H. pylori*

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

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 34.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		różnica 95% CI	IS
	95% CI	N	95% CI	N		
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.3.2.2. Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na metronidazol/klarytromycynę

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 35.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na klarytromycynę lub metronidazol występującej przed włączeniem do badania na podstawie

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*obliczona istotność statystyczna różnic między grupami koresponduje z przedstawioną w publikacji badania

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Szczegółowe wyniki zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Wskaźnik eradykacji *H. pylori* z uwzględnieniem oporności na klarytromycynę / metronidazol występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		IS	[REDACTED]		IS
	OR (95% CI)	N		OR (95% CI)	N	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*wynik dla [REDACTED]
 Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.3.2.3. Niepowodzenie terapii

Niepowodzenie terapii występowało ze zbliżoną częstością w grupach OBMT i [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Niepowodzenie terapii na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.3.2.4. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*)

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki.

Tabela 38.
Liczba chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) –

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.4. Podsumowanie oceny skuteczności OBMT vs [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności stosowania terapii OBMT względem terapii OAC oceniono według zaleceń GRADE [28].

[REDACTED]

Wagę punktów końcowych, w których oceniano eradykację *H. pylori* oraz niepowodzenie terapii oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Natomiast waga skuteczności stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*) została oceniona jako wysoka.

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





















[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na metronidazol przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na metronidazol przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na klarytromycynę przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na klarytromycynę przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na metronidazol i klarytromycynę przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na metronidazol i klarytromycynę przed włączeniem do badania						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji dla populacji bez wrzodów, jednak z objawami niestrawności						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji dla populacji z wrzodami żołądka						Niska	Krytyczna
Niepowodzenie terapii						Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>)	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka
■							
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> dla populacji PP	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> dla populacji ITT	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na klarytromycynę przed włączeniem do badania dla populacji ITT	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na klarytromycynę przed włączeniem do badania dla populacji ITT	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na klarytromycynę przed włączeniem do badania dla populacji PP						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na klarytromycynę przed włączeniem do badania dla populacji PP						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na metronidazol przed włączeniem do badania dla populacji ITT						Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na metronidazol przed włączeniem do badania dla populacji ITT						Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)		
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych opornych na metronidazol przed włączeniem do badania dla populacji PP	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> wśród chorych bez oporności na metronidazol przed włączeniem do badania dla populacji PP	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Niepowodzenie terapii	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (compliance)	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka

* [Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5. Ocena bezpieczeństwa

8.5.1. Ocena bezpieczeństwa OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dla każdego z odnotowanych zdarzeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

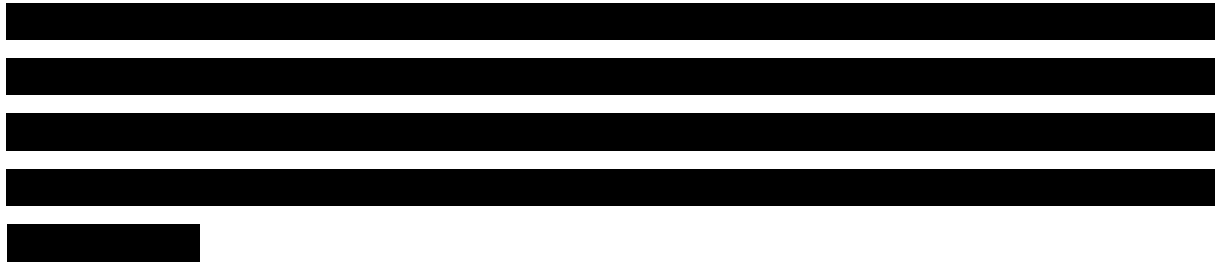
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.5.1.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, a także ciężkich i o ciężkim nasileniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w czasie 10 tygodni.



Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących podczas leczenia na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*niestrawność, ból w nadbrzuszu, nudności, odbijanie się, ból głowy, zaburzenia smaku, zakażenie uogólnione

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Brak istotnej statystycznie różnicy odnotowano również w przypadku częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 10 tygodni.

[Redacted text block]

Wyniki zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie

[Redacted text]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

**8.5.1.3. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone
 (w tym torbiele i polipy)**

[Redacted text block]

Dane zostały szczegółowo przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.4. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.5. Zaburzenia psychiczne

W przypadku częstości występowania zaburzeń psychicznych również odnotowano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w czasie 10 tygodni.

[Redacted text block]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 44.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5.1.6. Zaburzenia układu nerwowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

Tabela 45.
Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5.1.7. Zaburzenia serca

W czasie 10 tygodni brak istotnych statystycznie różnic obserwowano w przypadku częstości występowania zaburzeń serca. [Redacted]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 46.

Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.8. Zaburzenia układu oddechowego

W przypadku częstości występowania zaburzeń układu oddechowego nie zaobserwowano różnic między grupami.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								

[Redacted text block]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 48.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								

Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Malfertheiner 2011*

8.5.1.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W przypadku częstości występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych ogółem odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami. [redacted]

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki.

Tabela 50.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.12. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

[Redacted text]

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie [Redacted text]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted text]

8.5.1.13. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W przypadku częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

[Redacted text]

W poniższej tabeli zamieszczone zostały wyniki.

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie [redacted]

Badanie	[redacted]		[redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

8.5.1.14. Zakończenie udziału w badaniu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 53.
Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu podczas leczenia na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*ból w nadbrzuszu, niestrawność, nudności, ból brzucha

**ból w nadbrzuszu, tachykardia, nadmierne pocenie się, zaburzenia sercowo-naczyniowe

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5.1.15. Zgony

[Redacted text block]

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Częstość występowania zgonów na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*zgon spowodowany był samobójstwem

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.5.2. Ocena bezpieczeństwa OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki dla każdego z odnotowanych zdarzeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zdarzenia niepożądane odnotowane w tym badaniu podzielono według klasyfikacji MedDra.

8.5.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

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

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących podczas leczenia na podstawie [REDACTED]

Badanie	[REDACTED]		[REDACTED]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [REDACTED]

8.5.2.2. Zaburzenia układu nerwowego

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

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki.

[Redacted text block]

Wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie [Redacted]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5.2.1. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

[Redacted text]

Wyniki zostały przedstawione w tabeli znajdującej się poniżej.

Tabela 58.

Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie

[Redacted text]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N*	n (%)	N*		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*obliczono względem wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, nie tylko względem kobiet

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.5.2.2. Zakończenie udziału w badaniu

[Redacted text]

W poniższej tabeli znajdują się wyniki.

Tabela 59.

Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu podczas leczenia na podstawie

[Redacted text]

Badanie	[Redacted]		[Redacted]		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

8.6. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa OBMT vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wagę punktów końcowych, w których oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz zgonów, określono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji, natomiast wagę zakończenia udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych oceniono jako wysoką.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Nowotwór przewodu pokarmowego	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Ciężkie niedożywienie	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężkie odwodnienie	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne							
Zaburzenia psychiczne ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Bezsenna	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężka demencja naczyniowa	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężka schizofrenia	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Senność	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego							
Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ból głowy	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia serca							
Ciężkie dodatkowe skurcze komorowe	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zawroty głowy	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Kaszel	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zapalenie nosogardzieli	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Infekcja górnych dróg oddechowych	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Grypa	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit							
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężkie zapalenie trzustki	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężkie zapalenie wyrostka robaczkowego	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Ciężkie wymioty	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Niestrawność	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Biegunka	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ból brzucha, nadbrzusza	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Nudności	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wymioty	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Odbarwienie kału	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Wzdęcia	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Ból brzucha	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Odbijanie się	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia smaku	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia tkanki skórnej i podskórnej							
Ciężki wyprysk	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ból pleców	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Ciężkie zwężenie tętnicy nerkowej	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ostra niewydolność nerek	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężka gorączka	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ciężkie pogorszenie stanu zdrowia	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Niepokój	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Gorączka	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Zakończenia udziału w badaniu							
Zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka
Zakończenia udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych o ciężkim nasileniu	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka
Zakończenia udziału w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka
Zgony							
Zgony ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem							

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ból głowy najprawdopodobniej związany z leczeniem o ciężkim nasileniu	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit							
Niestrawność	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Niestrawność najprawdopodobniej związana z leczeniem o ciężkim nasileniu	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Biegunka	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Nudności	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Nieprawidłowości w wyglądzie i konsystencji kału	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Ból brzucha	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia smaku	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia smaku najprawdopodobniej związane z leczeniem o ciężkim nasileniu	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla OBMT 10 dni		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla OBMT 10 dni		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	OR (95% CI)		
Zapalenie pochwy najprawdopodobniej związane z leczeniem o ciężkim nasileniu	■	■	■	■	■	Niska	Krytyczna
Zakończenie udziału w badaniu							
Zakończenie udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■	Niska	Wysoka

Źródło: opracowanie własne na podstawie [redacted]

9. Porównanie

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1. Charakterystyka włączonego badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2. Ocena homogeniczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 61.

Podsumowanie oceny homogeniczności

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	[Redacted]		[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	[Redacted]		[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

*obydwie dawki są w granicach dawek zalecanych przez wytyczne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Redacted]

9.3. Ocena skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.3.1. Wskaźnik eradykacji *H. pylori*

[REDACTED]

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. Okresowe dane o bezpieczeństwie leku Pylera®

Opracowane dane zostały zaczerpnięte z drugiego dokumentu PSUR dla leku Pylera® [54]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[REDACTED]

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii BMT w skojarzeniu z omeprazolem względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SKUTECZNOŚĆ

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie oceny skuteczności OBMT 10 dni vs [REDACTED]

[REDACTED]

BEZPIECZEŃSTWO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Uzyskane wyniki dowodzą, że terapia OBMT ma wyższą skuteczność względem

[REDACTED]

[REDACTED] Terapia ta charakteryzuje się również porównywalnym do [REDACTED] profilem bezpieczeństwa.

[REDACTED]

Na tej podstawie można wnioskować, iż zasadnym jest stosowanie terapii OBMT w praktyce klinicznej i objęcie jej finansowaniem ze środków publicznych [REDACTED]

[REDACTED]

13. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







[REDACTED]














14. Załączniki

14.1. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 64.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	 8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	 8 9

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	 8
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	
9.	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	 7
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	
10.2	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
10.3	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	
10.4	charakterystyki grupy osób badanych	
10.5	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	
10.6	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	
10.7	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	
10.8	wskazania źródeł finansowania badania	
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

Źródło: opracowanie własne

14.2. Wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	
[REDACTED]	I
[REDACTED]	■
[REDACTED]	I

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

		I

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

14.3. Szczegóły dotyczące finansowania [REDACTED] w

Polsce

Tabela 65.

[REDACTED] – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
████████	████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	████████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████
████████	████████████████████	██████	████	████	████	████	████	████

Tabela 66.

██████████ – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████████	██████████	████	████	████	████	████	████

Tabela 67.

██████████ – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
■	■	■	■	■	■	■	■	■

14.4. Strategia wyszukiwania – wytyczne i standardy postępowania

Tabela 68.

Strategia wyszukiwania - wytyczne i standardy postępowania w leczeniu eradykacyjnym *H. pylori*; Medline przez Pubmed (20.07.2012)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 69.

Strategia wyszukiwania - wytyczne i standardy postępowania w leczeniu eradykacyjnym *H. pylori*; Cochrane Library (20.07.2012)

Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]

14.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Etap I

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	[REDACTED]	■
#2	[REDACTED]	■
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■
#10	[REDACTED]	■
#11	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2012 r.

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	[REDACTED]	■
#2	[REDACTED]	■
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2012 r.

Etap II

Tabela 72.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1	[REDACTED]	1
#2	[REDACTED]	1
#3	[REDACTED]	1
#4	[REDACTED]	1
#5	[REDACTED]	1
#6	[REDACTED]	1
#7	[REDACTED]	1
#8	[REDACTED]	1
#11	[REDACTED]	1

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2012 r.

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	[REDACTED]	1
#2	[REDACTED]	1
#3	[REDACTED]	1
#4	[REDACTED]	1
#5	[REDACTED]	1
#6	[REDACTED]	1
#7	[REDACTED]	1
#8	[REDACTED]	1

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2012 r.

Etap III**Tabela 74.****Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1		
#2		

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
	[REDACTED]	
#3	[REDACTED]	■
#4	[REDACTED]	■
#5	[REDACTED]	■
#6	[REDACTED]	■
#7	[REDACTED]	■
#8	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■
#9	[REDACTED]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2012 r.

Tabela 75.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań


Nr	Zapytanie	Wynik w bazie COCHRANE Library
#1	[REDACTED]	■

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie COCHRANE Library
#2	[Redacted]	[Redacted]
#3	[Redacted]	[Redacted]
#4	[Redacted]	[Redacted]
#5	[Redacted]	[Redacted]
#6	[Redacted]	[Redacted]
#7	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 28.09.2012 r.

Etap IV**Tabela 76.**
Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
#1		
#2		

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase i Medline
	[REDACTED]	
#3	[REDACTED]	[REDACTED]
#4	[REDACTED]	[REDACTED]
#5	[REDACTED]	[REDACTED]
#6	[REDACTED]	[REDACTED]
#7	[REDACTED]	[REDACTED]
#8	[REDACTED]	[REDACTED]
#9	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2012 r.

Tabela 77.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
#1	[REDACTED]	[REDACTED]
#2	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane Library
	[Redacted]	
#3	[Redacted]	■
#4	[Redacted]	■
#5	[Redacted]	■
#6	[Redacted]	■

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 02.10.2012 r.

14.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 78.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza		Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Etap I	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm oraz blackbox blackboxrx.com	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■
National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■
WHO (World Health Organization) www.who.int	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■

Baza		Strategia	Wynik
URPLWMiPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Etap II	[REDACTED]	■
		[REDACTED]	■

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 25.09.2012r.

14.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 79.
Przeglądy systematyczne włączone do analizy w I etapie przeglądu

Publikacja	Cel	Ocena systematyczności przeglądu	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Liczba włączonych badań (badania spełniające kryteria niniejszego przeglądu)	Wnioski autorów
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Publikacja	Cel	Ocena systematyczności przeglądu	Przeszukane bazy danych i zakres czasowy objęty wyszukiwaniem	Liczba włączonych badań (badania spełniające kryteria niniejszego przeglądu)	Wnioski autorów
			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

*dane demograficzne dotyczą jedynie chorych, których wyniki uwzględniono w analizie skuteczności (zmodyfikowana populacja ITT), brak danych demograficznych dla populacji ITT (uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa)

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

14.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 80.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 81.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko

<p>względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</p> <ul style="list-style-type: none"> – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
--

Tabela 82.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> - randomizowane badanie kliniczne)	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

Tabela 83.
Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport

■	■	■	■
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		
■	■		

■	■	■	■
■	■		
■	■		

*1 pkt. – tak, 0,5 pkt. – nie można jednoznacznie stwierdzić, gdyż np. opis jest niepełny, 0 pkt. – nie

14.10. Badania wykluczone w I etapie przeglądu na podstawie pełnych tekstów

Tabela 84.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz

Źródło: opracowanie własne

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
██████████	██████████	██████████

Źródło: opracowanie własne

14.12. Badania wstępnie włączone w III etapie przeglądu

Tabela 86.
Charakterystyka badań

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia
		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

14.13. Badania wstępnie włączone w IV etapie przeglądu

Tabela 87.
Charakterystyka badań

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia

Badania	Metodyka	Populacja	Interwencja	Czas trwania terapii	Punkty końcowe	Powód wykluczenia
	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]

*chorzy którzy przyjmowali leczenie przez tydzień w kolejnym tygodniu przyjmowali omeprazol i placebo

Źródło: opracowanie własne

15. Spis tabel

Tabela 1 Testy diagnostyczne stosowane w celu wykrycia zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> rekomendowane przez PTG-E	34
Tabela 2. Schematy terapeutyczne stosowane w pierwszej linii u chorych zakażonych <i>Helicobacter pylori</i> wg [REDACTED]	38
Tabela 3. Schematy terapeutyczne stosowane w drugiej linii u chorych zakażonych <i>Helicobacter pylori</i> wg [REDACTED]	39
Tabela 4. Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	44
Tabela 5. Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	45
Tabela 6. Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	46
Tabela 7. Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	47
Tabela 8. Schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	48
Tabela 9. Rekomendowane schematy leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	49
Tabela 10. Schematy terapeutyczne rekomendowane w pierwszej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED] ..	50
Tabela 11. Schematy terapeutyczne rekomendowane w drugiej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED] ..	51

Tabela 12. Schematy terapeutyczne rekomendowane w pierwszej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	53
Tabela 13. Schematy terapeutyczne rekomendowane w drugiej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	53
Tabela 14. Schematy terapeutyczne rekomendowane w trzeciej linii leczenia eradykacyjnego zakażeń <i>H. pylori</i> – [REDACTED]	53
Tabela 15. Preparaty stanowiące podstawę limitu w grupach terapeutycznych [REDACTED]	76
Tabela 16. Dawkowanie leków stosowanych w eradykacji <i>H. pylori</i>	77
Tabela 17. Ceny detaliczne, wysokości limitów finansowania oraz dopłaty świadczeniobiorcy dla wybranych preparatów stosowanych w eradykacji <i>H. pylori</i> .	79
Tabela 18. Przybliżone koszty terapii eradykacyjnej <i>H. pylori</i> przy zastosowaniu schematów: Pylera® + O (10 dni) oraz [REDACTED]	80
Tabela 19. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	104
Tabela 20. Metodyka badań włączonych do analizy.....	106
Tabela 21. Szczegółowa ocena jakości badań eksperymentalnych włączonych do analizy	107
Tabela 22. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy	110
Tabela 23 Charakterystyka chorych w badaniach włączonych do analizy.....	112
Tabela 24. Opis interwencji w badaniach włączonych do analizy	114
Tabela 25. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	116

Tabela 26. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> na podstawie [REDACTED]	120
Tabela 27. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> na podstawie [REDACTED]	121
Tabela 28. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem oporności na metronidazol/klarytromycynę występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]	124
Tabela 29. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem oporności na metronidazol/klarytromycynę występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]	125
Tabela 30. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> na podstawie [REDACTED]	126
Tabela 31. Liczba chorych, u których wykazano niepowodzenie terapii na podstawie [REDACTED]	127
Tabela 32. Średnia wartość stosowania się do zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>) na podstawie liczby przyjętych leków stosujących leki zgodnie z zaleceniami na podstawie [REDACTED]	127
Tabela 33. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> na podstawie [REDACTED]	129
Tabela 34. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> na podstawie [REDACTED]	129
Tabela 35. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem oporności na klarytromycynę lub metronidazol występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]	131
Tabela 36. Wskaźnik eradykacji <i>H. pylori</i> z uwzględnieniem oporności na klarytromycynę / metronidazol występującej przed włączeniem do badania na podstawie [REDACTED]	133

Tabela 37. Niepowodzenie terapii na podstawie [REDACTED]	133
Tabela 38. Liczba chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych (<i>compliance</i>) – [REDACTED] ..	134
Tabela 39. Podsumowanie skuteczności dla porównania terapii OBMT względem [REDACTED]	138
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących podczas leczenia na podstawie [REDACTED]	145
Tabela 41. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie [REDACTED]	146
Tabela 42. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) na podstawie [REDACTED]	147
Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie [REDACTED]	147
Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie [REDACTED]	148
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie [REDACTED]	149
Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie [REDACTED]	150
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie [REDACTED]	150
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie [REDACTED]	152

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej na podstawie [REDACTED]	154
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie [REDACTED]	154
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie [REDACTED]	155
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie [REDACTED]	156
Tabela 53. Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu podczas leczenia na podstawie [REDACTED]	157
Tabela 54. Częstość występowania zgonów na podstawie [REDACTED] [REDACTED]	158
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem występujących podczas leczenia na podstawie [REDACTED]	159
Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie [REDACTED]	160
Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie [REDACTED] [REDACTED]	161
Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń układu rozrodczego i piersi na podstawie [REDACTED]	162
Tabela 59. Częstość występowania zakończenia udziału w badaniu podczas leczenia na podstawie [REDACTED]	162
Tabela 60. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania terapii OBMT względem [REDACTED]	165

Tabela 61. Podsumowanie oceny homogeniczności [REDACTED] [REDACTED]	180
Tabela 62. Porównanie wskaźnika eradykacji [REDACTED] [REDACTED]	183
[REDACTED]	185
Tabela 64. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	198
Tabela 65. [REDACTED] – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r. ..	243
Tabela 66. [REDACTED] – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r.	246
Tabela 67. [REDACTED] – preparaty wskazane w populacji uwzględnionej w analizie, objęte finansowany ze środków publicznych w Polsce na dzień 1 marca 2013 r.	248
Tabela 68. Strategia wyszukiwania - wytyczne i standardy postępowania w leczeniu eradykacyjnym <i>H. pylori</i> ; Medline przez Pubmed (20.07.2012).....	250
Tabela 69. Strategia wyszukiwania - wytyczne i standardy postępowania w leczeniu eradykacyjnym <i>H. pylori</i> ; Cochrane Library (20.07.2012).....	250
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	251
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	251
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	253

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	253
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazach Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	254
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	255
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie Embase i Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	257
Tabela 77. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	258
Tabela 78. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	260
Tabela 79. Przeglądy systematyczne włączone do analizy w I etapie przeglądu ...	263
Tabela 80. Ocena jakości danych wg skali Jadad	273
Tabela 81. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	273
Tabela 82. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	274
Tabela 83. Szczegółowa ocena jakości badań stworzona przez analityków wykonujących raport.....	275
Tabela 84. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	277
Tabela 85. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	279
Tabela 86. Charakterystyka badań [REDACTED]	283

Tabela 87. Charakterystyka badań [redacted]	
[redacted]	286

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Choroba wrzodowa żołądka u osób zainfekowanych <i>H. pylori</i> - epidemiologia	33
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap I	86
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap II	93
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap III	97
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – etap IV	102

17. Bibliografia

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]