

Helides® (ezomeprazol)

Analiza efektywności klinicznej



HealthQuest

Warszawa

Październik 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa, Polska

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	13
Streszczenie	15
1 Analiza problemu decyzyjnego	19
1.1 Opis problemu zdrowotnego.....	19
1.1.1 Definicje	19
1.1.1.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	19
1.1.1.2 Zakażenie H. Pylori	20
1.1.1.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	20
1.1.1.4 Zespół Zollingera-Ellisona	21
1.1.2 Epidemiologia.....	21
1.1.2.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	21
1.1.2.2 Zakażenie żołądka wywołane przez H. Pylori	23
1.1.2.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	24
1.1.2.4 Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwwzapalnych	27
1.1.2.5 Zespół Zollingera-Ellisona	28
1.1.3 Etiologia i patogenezą	29
1.1.3.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	29
1.1.3.2 Zakażenie H. Pylori	29
1.1.3.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	29
1.1.3.3.1 Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwwzapalnych	30
1.1.3.4 Zespół Zollingera-Ellisona	30
1.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	31
1.1.4.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	31
1.1.4.2 Zakażenie Helicobacter Pylori	32
1.1.4.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	32
1.1.4.4 Zespół Zollingera-Ellisona	33
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	34

1.1.5.1	Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	34
1.1.5.2	Zakażenie Helicobacter Pylori	35
1.1.5.3	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	36
1.1.5.4	Zespół Zollingera-Ellisona	36
1.1.6	Leczenie	36
1.1.6.1	Najważniejsze metody leczenia	36
1.1.6.1.1	Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)	36
1.1.6.1.2	Zakażenie Helicobacter Pylori	37
1.1.6.1.3	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	38
1.1.6.1.4	Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwwzapalnych	39
1.1.6.1.5	Zespół Zollingera-Ellisona	39
1.1.6.2	Wytyczne kliniczne	39
1.1.6.2.1	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GERD	42
1.1.6.2.2	Wytyczne kliniczne dotyczące eradykacji zakażenia Helicobacter Pylori oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem Helicobacter Pylori	46
1.1.6.2.3	Wytyczne kliniczne dotyczące pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwwzapalnymi (NLPZ)	51
1.1.6.2.5	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Zollingera–Ellisona	55
1.1.6.3	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	55
1.1.6.3.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	55
1.1.1.4.1.1	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	55
1.1.1.4.1.2	Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	56
1.1.6.3.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	58
1.2	Interwencja	59
1.2.1	Helides® (ezomeprazol)	59
1.3	Komparatory	64
1.2.1	Uzasadnienie doboru komparatorów	64
1.3.2	Inhibitory pompy protonowej (PPI)	65
1.2.3	Omeprazol	68

1.2.4	Pantoprazol	74
1.2.5	Lanzoprazol	79
1.4	Oceniane punkty końcowe	83
2	Cel pracy	85
3	Metodyka	87
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	87
3.1.1	Strategia	87
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania	88
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania	89
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	89
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	90
3.2	Strategia analizy badań	90
3.2.1	Skuteczność leczenia	90
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia	91
4	Wyniki przeglądu systematycznego	92
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	92
4.2	Opracowania wtórne	96
4.2.1	Eradykacja <i>Helicobacter Pylori</i>	97
4.2.1.1	Wang 2006	97
4.2.1.2	Vergara 2003	97
4.2.1.3	Gisbert 2004	98
4.2.2	GERD	98
4.2.2.1	Vakil 2003	98
4.2.2.2	Raghunath 2003	98
4.2.2.3	Kalaitzakis 2007	99
4.2.2.4	Gralnek 2006	100
4.2.2.5	Edwards 2009	100
4.2.2.6	Edwards 2006	100
4.2.2.7	Edwards 2002	101
4.2.2.8	Edwards 2001	101
4.2.3	GERD, choroba wrzodowa, eradykacja <i>H. Pylori</i>	102

4.2.3.1	Klok 2003	102
4.2.4	GERD, choroba wrzodowa (związana z przyjmowaniem NLPZ), eradykacja H. pylori, zespół Zollingera-Ellisona	102
4.2.4.1	McKeage 2008	102
4.2.5	Podsumowanie zidentyfikowanych opracowań wtórnych	103
4.2.6	Wykluczone opracowania wtórne.....	104
4.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad.....	106
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	114
5.1	Skuteczność.....	114
5.1.1	Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	115
5.1.1.1	Ezomeprazol vs pantoprazol.....	115
5.1.1.1.1	Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	115
5.1.1.1.2	Opanowanie zgagi	117
5.1.1.1.3	Odsetek dni wolnych od zgagi.....	117
5.1.1.2	Ezomeprazol vs omeprazol.....	118
5.1.1.2.1	Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	118
5.1.1.2.2	Opanowanie zgagi	120
5.1.1.2.3	Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi	120
5.1.1.2.4	Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi.....	121
5.1.1.2.5	Liczba dni do trwałego opanowania zgagi.....	121
5.1.1.3	Ezomeprazol vs lanzoprazol	122
5.1.1.3.1	Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	122
5.1.1.3.2	Opanowanie zgagi	124
5.1.1.3.3	Ustąpienie objawów.....	124
5.1.1.3.4	Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi	125
5.1.1.3.5	Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi.....	126
5.1.1.3.6	Liczba dni do trwałego opanowania zgagi.....	126
5.1.1.4	Ezomeprazol vs inne PPI.....	127
5.1.1.4.1	Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo	127
5.1.1.4.2	Opanowanie zgagi	129

5.1.2 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	130
5.1.2.1 Leczenie stałe	130
5.1.2.1.1 Ezomeprazol vs pantoprazol	130
5.1.2.1.1.1 Utrzymanie remisji	131
5.1.2.1.1.2 Ustąpienie objawów.....	132
5.1.2.1.2 Ezomeprazol vs lanzoprazol	132
5.1.2.1.2.1 Utrzymanie remisji	132
5.1.2.1.2.2 Ustąpienie objawów.....	133
5.1.2.2 Leczenie doraźne.....	134
5.1.2.2.1 Ezomeprazol vs pantoprazol	134
5.1.2.2.1.1 Stopień nasilenia objawów	135
5.1.2.2.1.2 Zużycie tabletek.....	135
5.1.3 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	136
5.1.3.1 Ezomeprazol vs pantoprazol.....	136
5.1.3.1.1 Liczba dni do pierwszego opanowania objawów GERD	136
5.1.3.1.2 Liczba dni do trwałego opanowania objawów GERD	136
5.1.3.2 Ezomeprazol vs omeprazol.....	136
5.1.3.2.1 Opanowanie zgagi	137
5.1.3.2.2 Kontrola zgagi.....	137
5.1.3.2.3 Kontrola innych objawów niż zgaga	138
5.1.3.2.4 Odsetek dni lub nocy bez zgagi	139
5.1.3.2.5 Liczba dni do trwałego opanowania zgagi.....	139
5.1.4 Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori	140
5.1.4.1 Ezomeprazol vs omeprazol.....	140
5.1.4.1.1 Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori	140
5.1.5 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	141
5.1.5.1 Ezomeprazol vs placebo	141
5.1.5.1.1 Powstawanie wrzodów trawiennych	141
5.1.5.1.2 Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach.....	143
5.1.5.2 Analiza pośrednia – ezomeprazol vs omeprazol	144

5.1.5.2.1	Ocena heterogeniczności	144
5.1.5.2.2	Powstawanie wrzodów trawiennych	144
5.1.5.2.3	Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach.....	145
5.1.6	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA	145
5.1.6.1	Ezomeprazol vs placebo	145
5.1.6.1.1	Powstawanie wrzodów trawiennych	145
5.1.6.1.2	Ustąpienie objawów.....	146
5.1.6.1.3	Utrzymanie remisji w zakresie objawów.....	149
5.2	Bezpieczeństwo	150
5.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	151
5.2.1.1	Porównania bezpośrednie.....	151
5.2.1.2	Porównanie pośrednie	154
5.2.1.2.1	Ocena heterogeniczności	154
5.2.1.2.2	Wyniki porównania pośredniego	154
5.2.2	Poważne zdarzenia niepożądane.....	155
5.2.2.1	Porównania bezpośrednie.....	155
5.2.2.2	Porównanie pośrednie – ezomeprazol vs inne PPI	158
5.2.2.2.1	Ocena heterogeniczności	159
5.2.2.2.2	Wyniki porównania pośredniego	159
5.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	160
5.2.3.1	Porównania bezpośrednie.....	160
5.2.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	161
5.2.4.1	Porównania bezpośrednie.....	161
5.2.4.2	Porównanie pośrednie	165
5.2.4.2.1	Ocena heterogeniczności	166
5.2.4.2.2	Wyniki porównania pośredniego	166
5.2.5	Poszczególne zdarzenia niepożądane.....	167
6	Dyskusja i ograniczenia.....	180
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	180
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	190
6.3	Wyniki innych analiz	192

6.4 Siła dowodów	192
7 Podsumowanie i wnioski	197
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	202
Aneks 2. Prace włączone do opracowania	205
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	212
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 219	
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	231
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	244
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....	252
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	258
Aneks 9. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	267
Aneks 10. Wyniki badań dotyczących porównania innych PPI z placebo we wskazaniu związanym z zapobieganiem chorobie wrzodowej związanej z NLPZ270	
Aneks 11. Badania dla wskazań, dla których nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu	276
Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	281
Spis tabel.....	284
Spis rysunków.....	289
Piśmiennictwo	292

Skróty i akronimy

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACG	American College of Gastroenterology
AHA	American Heart Association
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
ChRP	choroba refluksowa przełyku
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COX-1	cyklooksygenaza-1; cyklooksygenaza konstytutywna
COX-2	cyklooksygenaza-2; cyklooksygenaza indukowana
EMA	European Medicines Agency
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FDA	Food and Drug Administration
GERD	choroba refluksowa przełyku (ang. <i>gastroesophageal reflux disease</i>)
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
H ₂ RA	antagoniści receptora H ₂
Hp H. Pylori	Helicobacter Pylori
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INN	Międzynarodowa Nazwa Niezastrzeżona (ang. <i>International Nonproprietary Name</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LA	Los Angeles
MALT	chłoniak MALT – rodzaj chłoniaka B-komórkowego obwodowego (ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEN1	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza, gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i>) typu 1 – zespół Wermera

MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dany korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to benefit</i>)
NNTH	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać dany niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OTC	produkt leczniczy wydawany bez recepty (ang. <i>over the counter</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PPI	inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography, CT</i>)
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZZE	zespół Zollingera-Ellisona

Streszczenie

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu (Helides®) w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu 34 opracowania pierwotne, które dotyczyły 32 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu włączono:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 6 badań klinicznych;
 - ezomeprazol vs omeprazol: 3 badania kliniczne;
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 3 badania kliniczne;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 3 badania kliniczne;
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 2 badania kliniczne;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - badania vs pantoprazol: 1 badanie kliniczne;
 - badania vs omeprazol: 2 badania kliniczne;
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - ezomeprazol vs omeprazol: 3 badania kliniczne;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ (na użytek porównania pośredniego):
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie NLPZ: 6 badań klinicznych;
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie ASA: 2 badania kliniczne.

Na użytek porównania pośredniego, do analizy włączono również 5 prac porównujących komparatory (PPI) z placebo (3 badania dla omeprazolu i po jednym badaniu dla pantoprazolu i lanzoprazolu) we wskazaniu *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ* na użytek porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia dotyczącego długotrwałego stosowania ASA porównującego ezomeprazol z aktywnym komparatorem.

Ogółem, do analizy włączono:

- 3 prace porównujące omeprazol z placebo;
- 1 pracę porównującą pantoprazol z placebo;

- 1 pracę porównującą lanzoprazol z placebo.

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań można średnio ocenić jako umiarkowane.

W zakresie opracowań wtórnych, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 13 prac dotyczących ezomeprazolu, które miały charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanych wskazaniach.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Skuteczność

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

[Redacted text block]

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – leczenie stałe

[Redacted text block]

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – leczenie doraźne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

1 Analiza problemu decyzyjnego

Analizę problemu decyzyjnego opracowano w oparciu o podręcznik *Interna Szczeklika* pod red. P. Gajewskiego z 2013 roku (Kraków, wydawnictwo Medycyna Praktyczna). Informacje te uzupełniono o dane z piśmiennictwa.

1.1 Opis problemu zdrowotnego

1.1.1 Definicje

W niniejszym rozdziale opisano szczególnie jednostki chorobowe stanowiące wskazania do zastosowania ezomeprazolu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, tj.:

- chorobę refluksową przełyku;
- zakażenie *Helicobacter Pylori*;
- chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy;
- zespół Zollingera-Ellisona.

1.1.1.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

Choroba refluksowa przełyku jest stanem, w którym patologiczne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku powoduje uciążliwe objawy podmiotowe lub powikłania.¹

Klasyfikacja montrealaska (2006 r.):^{1,2}

- 1) zespoły przełykowe:
 - a) zespoły objawowe:
 - i) typowy zespół refluksowy (podstawowe objawy to zgaga lub regurgitacja, mogą też występować też inne objawy, jak np. ból w nadbrzuszu lub zaburzenia snu),
 - ii) refluksowy zespół bólu w klatce piersiowej;
 - b) zespoły przebiegające z uszkodzeniem przełyku:
 - i) refluksowe zapalenie przełyku,
 - ii) refluksowe zwężenie przełyku,
 - iii) przełyk Barretta,
 - iv) rak gruczołowy przełyku;
- 2) zespoły pozaprzełykowe:
 - a) o udowodnionym związku z reflukssem:
 - i) refluksowy zespół kaszlowy,
 - ii) refluksowy zespół zapalenia krtani,
 - iii) refluksowy zespół astmatyczny,

- iv) refluksowy zespół nadżerek zębowych;
- b) o prawdopodobnym związku z refluksem:
 - i) zapalenie gardła,
 - ii) zapalenie zatok przynosowych,
 - iii) idiopatyczne włóknienie płuc,
 - iv) nawracające zapalenie ucha środkowego.^{1,2}

1.1.1.2 Zakażenie H. Pylori

Helicobacter pylori (Hp) jest Gram-ujemnym spiralnym drobnoustrojem zaopatrzonym w witki, bytującym na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej w części przedodźwiernikowej żołądka. W przetrwaniu bakterii w kwaśnym środowisku żołądkowym pomaga wytwarzany przez nie enzym – ureaza, która katalizuje rozkład mocznika z powstaniem jonów amonowych o oddziaływaniu zasadowym.¹⁶

Zakażenie H. Pylori jest powszechne – ponad 50% ludności świata jest zakażona tym drobnoustrojem. Bakterie przenoszą się z człowieka na człowieka na drodze ustno-pokarmowej i kałowo-pokarmowej. Do zakażenia dochodzi przeważnie w dzieciństwie, w kręgu własnej rodziny (między rodzicami a dziećmi lub między rodzeństwem).^{3,16}

Zakażenie H. Pylori może prowadzić do zapalenia żołądka. Zapalenie żołądka oznacza w praktyce klinicznej każdy stan, w którym dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej żołądka przez różne czynniki etiologiczne, przy czym odczyn zapalny nie musi być potwierdzony w badaniu histologicznym. Zapalenie wywołane przez H. Pylori może być sklasyfikowane (wg tzw. systemu Sydney) jako ostre lub przewlekłe zapalenie niezanikowe bądź zanikowe. Związek między zapaleniem w obrazie endoskopowym i mikroskopowym a objawami jest słaby, szczególnie w przypadku zapaleń przewlekłych – objawy mogą występować u osób bez zmian zapalnych, natomiast u osób bez dolegliwości często stwierdza się zmiany zapalne.¹

1.1.1.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Choroba wrzodowa związana jest z cyklicznym pojawianiem się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy.¹

Wrzodem trawiennym nazywamy ograniczony ubytek sięgający w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Wrzody pojawiają się tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, w których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną, a więc głównie w opuszcce dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przełyku lub pętli dwunastnicy.¹

1.1.1.4 Zespół Zollingera-Ellisona

Zespół Zollingera-Ellisona (ZZE) obejmuje guz nowotworowy produkujący gastrynę (guz gastrynowy, *gastrinoma*) oraz uporczywie nawracające owrzodzenia trawienne.¹

1.1.2 Epidemiologia

1.1.2.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

Szacuje się, że 5-10% osób w krajach rozwiniętych codziennie doświadcza objawów choroby refluksowej, a 20% osób odczuwa tego typu objawy raz na tydzień.¹ Wraz z wiekiem częstość występowania GERD wzrasta. W dokumencie z 2008 r. AOTM przyjęła szacunkowe dane wskazujące, że w Polsce choruje ok. 34,4% dorosłych, z czego ok. 30% przypadków ma postać nadżerkową.⁴

Na podstawie dostępnych badań epidemiologicznych można wnioskować, iż niższa częstość występowania choroby refluksowej przełyku (określanej jako zgaga przynajmniej raz w tygodniu lub zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku) obserwowana jest w Europie w porównaniu do Ameryki Północnej.⁵ Istnieją również pewne przesłanki sugerujące, że częstość występowania może być niższa w południowej Europie w stosunku do północnych regionów.⁶

W badaniu populacyjnym Diaz-Rubio 2004 odnotowano występowanie objawów choroby refluksowej w losowej reprezentatywnej próbie mieszkańców Hiszpanii. Przy wykorzystaniu zatwierdzonego kwestionariusza przeprowadzono ankietę telefoniczną wśród 2500 pacjentów. Roczną częstość występowania objawów refluksu oszacowano na 31,6% (95% CI: 29,8-33,4) i 9,8% (95% CI: 8,6-10,9) dla objawów identyfikowanych co najmniej raz w tygodniu.⁷

W badaniu populacyjnym Kalixanda 2005 częstość występowania GERD oceniano w losowej populacji dorosłych pacjentów z dwóch szwedzkich gmin (N = 3000). Spośród 3000 pacjentów, u 1000 przeprowadzono endoskopię. Objawy choroby refluksowej przełyku (zdefiniowane poprzez zgłaszanie kłopotliwego refluksu w ciągu ostatnich 3 miesięcy) odnotowano u 40%, podczas gdy objawy tygodniowe i dzienne odnotowano odpowiednio u 20% i 5,9% pacjentów. Nadżerkowe zapalenie przełyku stwierdzono u 15,5% ludności, z czego 36,8% nie zgłaszało objawów refluksu.⁸

W 2012 roku opublikowano wyniki badania epidemiologicznego szacującego częstość występowania dolegliwości brzusznych w polskiej populacji. Badaną grupę stanowiła losowo wybrana populacja obejmująca 850 osób powyżej 21. roku życia, zamieszkująca miasta o średniej wielkości. Częstość występowania GERD oszacowano w tym badaniu na 35,5% - 36,8% wśród badanych mężczyzn oraz 34,7% wśród badanych kobiet.⁹

Poniżej przedstawiono liczby hospitalizacji za 2013 rok z powodu GERD z zapaleniem przełyku lub bez na podstawie statystyk JGP dostępnych na stronie internetowej NFZ.¹⁰

Tabela 1. ICD-10: K21.0 Zarzucanie (refluks) żołądkowo-przełykowe z zapaleniem przełyku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Mediana pobytu
F02 DUŻE ZABIEGI PRZEŁYKU, W TYM PROTEZOWANIE	57	1
F03 ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE ZABIEGI PRZEŁYKU	45	1
F07 CHOROBY PRZEŁYKU	4985	3
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	100	4
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	1172	2
SUMA	6359	

Tabela 2. ICD-10: K21.9 Zarzucanie żołądkowo-przełykowe bez zapalenia przełyku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Mediana pobytu
F04 DIAGNOSTYCZNE I MAŁE ZABIEGI PRZEWODU POKARMOWEGO	179	0
F07 CHOROBY PRZEŁYKU	6753	2
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	1182	2
SUMA	8114	

Szacowanie populacji docelowej

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013²⁴ roku określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz odsetki z wyżej cytowanego badania epidemiologicznego Ziółkowski 2012 można określić, że częstość występowania GERD w populacji dorosłych w Polsce wynosi ok. 11 156 478 osób, natomiast nadżerkowa postać jest obecna u 30% chorych, czyli 3 346 943 osób. Ta ostatnia liczba jest z pewnością znacznie zawyżona mając na uwadze liczbę wykonywanych w Polsce gastroscopii. Zgodnie z uchwałą Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.,¹¹ liczba gastroscopii w 2013 roku wyniosła 357 955. Przyjmując za AOTM, że 34,4% osób ma GERD i mnożąc ten odsetek przez liczbę osób, u których wykonano gastroscopię uzyskuje się liczbę 123 137 chorych, z czego 30%, czyli 36 941 ma postać nadżerkową. Ta ostatnia liczba z kolei może być zaniżona, nie mniej jednak mając na uwadze wyniki badania Kalixanda 2005, w którym u 15,5% pacjentów, u których wykonano gastroscopie stwierdzono nadżerkową postać zapalenia przełyku, szacunkowa liczba pacjentów z potwierdzonymi w endoskopii nadżerkami przełyku nie powinna w Polsce przekraczać 55-56 tys. (15,5% z 357 955).⁸ Zakładając z kolei, że ta

ostatnia liczba reprezentuje 30% wszystkich GERD, całkowita liczba pacjentów dorosłych z aktywnym GERD w Polsce wynosi około 185 tys. osób.

Nie zidentyfikowano polskich danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania GERD w populacji dzieci w wieku od 12 lat. Wg publikacji Martigne 2012¹² zapadalność na GERD w populacji dzieci w wieku od 12 lat we Francji wynosi 7,6%. Ekstrapolując te dane na polskie dane demograficzne (populacja w wieku 12-17 wg GUS: 2 313 018), można szacować, że liczba pacjentów w wieku 12-17 lat z objawami GERD wynosi 175 789. Podobnie jak w przypadku populacji dorosłych, mając na uwadze liczbę wykonanych gastroscopii w Polsce należy przypuszczać, że liczba ta jest znacznie zawyżona. Brakuje danych pozwalających na oszacowanie, w jakim stopniu wyżej wymieniona liczba jest przeszacowana, ale zakładając, że stopień przeszacowania może być porównywalny do tego w populacji dorosłych (11 156 tys. vs 185 tys.), rzeczywista liczba dzieci w wieku 12-17 lat z objawowym GERD nie przekracza 3 tys., z czego nie więcej niż 1 tys. ma postać nadżerkową. Pewną walidacją tych obliczeń może być liczba gastroscopii w populacji dzieci, która w 2013 roku wyniosła wg danych NFZ 1 224.¹¹

1.1.2.2 Zakażenie żołądka wywołane przez H. Pylori

W Polsce ok. 84% populacji dorosłych i 32% dzieci jest zakażonych H. Pylori. Błona śluzowa żołądka człowieka jest jedynym znanym rezerwuarem bakterii, który w krajach o dużej częstości zakażeń (np. w Polsce) stanowi przyczynę ponad 90% zapaleń żołądka oraz główne podłoże choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Zakażenie najczęściej przebiega bezobjawowo.¹

Dane z badania epidemiologicznego¹³ przeprowadzonego w Polsce w latach 2002-2003 i opublikowane w 2014 r. wskazują, że seroprewalencja zakażeń bakterią H. Pylori wyniosła 58,29%, przy czym 27,31% tej grupy stanowiły dzieci. Ogółem, u 32,01% badanych dzieci i 84,19% badanych dorosłych stwierdzono obecność zakażenia.

Badanie epidemiologiczne przeprowadzone w latach 1996-2001 wskazywało na spadek zakażeń H. Pylori u pacjentów z dyspepsją z 72,8% w 1996 r. do 53,5% w 2001 r.¹⁴ Z kolei opublikowane w 2012 r. dane z badania przeprowadzonego w latach 2002-2009 wskazują, że ok. 23% populacji dorosłych obserwuje u siebie objawy dyspeptyczne (badanie dotyczyło zarówno zdiagnozowanej, jak i niezdiagnozowanej dyspepsji).¹⁵

U 10–20% zakażonych rozwijają się konkretne choroby związane z tą infekcją, w tym 1% choruje na nowotwory, takie jak rak żołądka i chłoniak typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*; chłoniak nieziarniczny wywodzący się z limfocytów B).¹⁶ Wszystkie choroby występujące w następstwie zakażenia H. Pylori stanowią wskazanie do jego eradykacji.

Wskazania do eradykacji obejmują następujące stany:

- choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy – aktywna i nieaktywna,

- powikłania choroby wrzodowej (krwawienie, perforacja),
- chłoniak żołądka typu MALT,
- zanikowe zapalenie żołądka,
- stan po resekcji żołądka z powodu raka,
- krewni I stopnia chorych na raka żołądka,
- dyspepsja niediagnozowana lub czynnościowa,
- długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej,
- planowane dłuższe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi,
- niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza,
- samoistna plamica małopłytkowa,
- niedobór witaminy B12,
- życzenie wyrażane przez pacjenta.¹⁶

Szacowanie populacji docelowej

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013²⁴ roku określające liczbę ludności ogółem na 38 538 400, dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 i dzieci na 7 111 700 oraz powyższe dane można oszacować, że seroprewalencja zakażeń H. Pylori w Polsce wynosi ok. 28 734 593 osób, przy czym wśród dorosłych zakażonych jest ok. 26 458 138 osób, a wśród dzieci – ok. 2 276 455. Biorąc pod uwagę, że u około 10-20% populacji może dojść do rozwoju chorób na tle infekcji H. Pylori,¹⁶ wskazanie do eradykacji może mieć około 2 645 813 – 5 291 628 dorosłych.

1.1.2.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Szacowane rozpowszechnienie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy sięga 5-10% dorosłej populacji. W Polsce w latach 80. XX wieku mężczyźni chorowali dwukrotnie częściej, a większość wrzodów zlokalizowana była w dwunastnicy.¹

Zgodnie z przeglądem epidemiologicznym Sung 2009, roczna zapadalność na wrzody trawienne wynosi 0,10-0,19% w przypadku wrzodów zdiagnozowanych przez lekarza oraz 0,03-0,17% w oparciu o dane dotyczące hospitalizacji. Roczne rozpowszechnienie w oparciu o diagnozę lekarza wyniosło 0,12-1,50%, natomiast w oparciu o dane dotyczące hospitalizacji – 0,10-0,19%.¹⁷

W badaniu Groenen 2009, które przeprowadzono w oparciu o dane ze skomputeryzowanej bazy danych dotyczących endoskopii rejonowego szpitala w Holandii, przeanalizowano dane wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani gastrokopii między 1996 i 2005 rokiem. Wrzody dwunastnicy zidentyfikowano u 3,5% analizowanych pacjentów, natomiast wrzody żołądka – u 2,4% pacjentów. Większość

pacjentów z wrzodami stanowili mężczyźni – odsetek mężczyzn wyniósł 57,6% w przypadku wrzodów dwunastnicy i 51,5% w przypadku wrzodów żołądka.¹⁸

Częstość występowania choroby wrzodowej u dzieci jest niższa niż w populacji dorosłych. Około 2% dorosłych z chorobą wrzodową, podaje początek wystąpienia dolegliwości w dzieciństwie. Szacuje się, że rozpowszechnienia choroby wrzodowej wynosi około 1/1000 osób.¹⁹

Szacowanie populacji docelowej

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013²⁴ roku określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz cytowane wyżej odsetki rozpowszechnienia¹ można oszacować, że wrzody trawienne mogą pojawić się u ok. 1 571 335 – 3 142 670 osób. Szacunki te dotyczą jednak prawdopodobnie ryzyka wystąpienia choroby wrzodowej w ciągu całego życia. Wg danych JGP w 2013 roku odnotowano w sumie 21 015 hospitalizacji z powodu wrzodów żołądka i dwunastnicy (patrz tabela poniżej). Z kolei zgodnie z uchwałą Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r.,¹¹ liczba gastrokopii w 2013 roku wyniosła 357 955 (co stanowi maksymalną liczbę pacjentów, u których mogła zostać rozpoznana choroba wrzodowa).

Przyjmując za przeglądem Sung 2009¹⁷ zapadalność wynoszącą 0,10-0,19% oraz dane GUS dotyczące liczby dorosłych mieszkańców, w Polsce rocznie na wrzody trawienne zapada ok. 31 427 – 59 711 osób. Wykorzystując z kolei dane z przeglądu Sung 2009¹⁷ dotyczące rozpowszechnienia wynoszącego 0,12-1,50% oraz dane GUS dotyczące liczby dorosłych mieszkańców, w Polsce roczne rozpowszechnienie choroby wrzodowej wyniesie 37 712 – 471 401 osób. Z pewnością górna wartość tego przedziału jest zawyżona mając na uwadze liczbę wykonywanych gastrokopii w Polsce oraz dane z badania Groenen 2009. Wydaje się, że znacznie bardziej wiarygodne są dane oparte na zapadalności i roczna liczba osób ze zdiagnozowaną czynną chorobą wrzodową nie powinna w Polsce przekraczać 60 tys. osób.

Zakładając, że częstość występowania choroby wrzodowej u dzieci wynosi 1/1000¹⁹ oraz ekstrapolując te dane na liczebność populacji polskiej w wieku 12-17 lat (wg GUS: 2 313 018), można szacować, że liczba pacjentów w wieku 12-17 lat z chorobą wrzodową wynosi około 2,3 tys. Mając na uwadze liczbę gastrokopii w populacji dzieci, która w 2013 roku wyniosła wg danych NFZ 1 224,⁸ należy przypuszczać, że liczba dzieci w wieku 12-17 lat z nowym rozpoznaniem choroby wrzodowej jest kilkukrotnie niższa i prawdopodobnie nie przekracza 400 osób ($\frac{1}{3}$ liczby gastrokopii w populacji dzieci – szacunek oparty na liczebności populacji ogólnej w wieku 12-17 lat). Większość (do 90%) przypadków choroby wrzodowej jest związana z infekcją H. Pylori.¹

Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy w Polsce w 2013 roku (dane JGP).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Mediana pobytu
K25.0 Wrzód żołądka (ostry z krwotokiem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	56	16
F62 DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	1207	6
F63 ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE DIAGNOSTYCZNE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	54	3
F66 KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	1135	6
K25.1 Wrzód żołądka (ostry z przedziurawieniem)		
F11 KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	63	12
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	1876	7
K25.2 Wrzód żołądka (ostry z krwotokiem i przedziurawieniem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	7	13
K25.3 Wrzód żołądka (ostry bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	311	4
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	885	5
K25.4 Wrzód żołądka (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	28	16
F62 DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	697	5
F63 ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE DIAGNOSTYCZNE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	78	3
F66 KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	754	6
K25.5 Wrzód żołądka (przewlekły lub nieokreślony z przedziurawieniem)		
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	593	7
K25.7 Wrzód żołądka (przewlekły bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F11 KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	73	11
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	502	3
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	1255	5
K25.9 Wrzód żołądka (nieokreślony jako ostry lub przewlekły bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	704	4
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	2495	5
K26.0 Wrzód dwunastnicy (ostry z krwotokiem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	48	13
F62 DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	1085	6
F63 ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE DIAGNOSTYCZNE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	39	3
F66 KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	897	5
K26.1 Wrzód dwunastnicy (ostry z przedziurawieniem)		
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	718	7
K26.2 Wrzód dwunastnicy (ostry z krwotokiem i przedziurawieniem)		

F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	6	15
K26.3 Wrzód dwunastnicy (ostry bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	775	4
K26.4 Wrzód dwunastnicy (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	25	16
F62 DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	580	5
F63 ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE DIAGNOSTYCZNE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	37	3
F66 KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	547	6
K26.5 Wrzód dwunastnicy (przewlekły lub nieokreślony z przedziurawieniem)		
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	258	7
K26.7 Wrzód dwunastnicy (przewlekły bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	305	3
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	828	4
K26.9 Wrzód dwunastnicy (nieokreślony jako ostry lub przewlekły bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)		
F13 ZABIEGI LECZNICZE ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	436	3
F16 CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	1508	4
K28.0 Wrzód żołądka i jelit (ostry z krwotokiem)		
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	4	8
K28.1 Wrzód żołądka i jelit (ostry z przedziurawieniem)		
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	96	7
SUMA - wrzody żołądka	12 773	
SUMA - wrzody dwunastnicy	8142	
SUMA - wrzody żołądka i jelit	100	
ŁĄCZNIE (wrzody żołądka, wrzody dwunastnicy, wrzody żołądka i jelit)	21 015	

1.1.2.4 Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Przewlekłe stosowanie NLPZ obciążone jest ryzykiem pojawienia się nudności i dyspepsji (ok. 60% pacjentów), nadżerek w żołądku (30-50% pacjentów) oraz wrzodów trawiennych żołądka i dwunastnicy lub jelit (25% pacjentów). Duża część owrzodzeń przebiega zupełnie bezobjawowo (30-40%), także większość (60%) krwawień wrzodowych nie jest poprzedzona objawami przepowiadającymi. Ryzyko powikłań wrzodowych u pacjentów przyjmujących przewlekłe NLPZ szacuje się na ok. 2% w skali roku.¹

W opinii z 2013 r. Rada Przejrzystości przyjęła założenie, że NLPZ stosowane są przez 15% populacji, natomiast 12-30% leczonych przewlekle ma wrzód żołądka, a 2-19% wrzód dwunastnicy.²⁰

Szacowanie populacji docelowej

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013²⁴ roku określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz powyższe odsetki podane przez AOTM, można byłoby przyjąć, że:

- ok. 4 714 005 osób w Polsce stosuje przewlekle NLPZ, z czego:
 - ok. 565 681 – 1 414 202 osób ma wrzód żołądka,
 - ok. 94 280 – 895 661 osób ma wrzód dwunastnicy.

Powyższe dane są z pewnością zawyżone mając na uwadze szacunki dotyczące całkowitej liczby osób z aktywną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy przedstawione we wcześniejszym rozdziale (nie więcej niż 60 tys. osób) oraz fakt, że za główną przyczynę powstawania choroby wrzodowej uważa się zakażenie H. Pylori. Biorąc pod uwagę, że około 50% przypadków choroby wrzodowej może mieć związek z przewlekłym przyjmowaniem NLPZ,²¹ wydaje się, że szacowana roczna liczebność populacji z chorobą wrzodową związaną z przewlekłym leczeniem NLPZ nie powinna przekraczać 30 tys. osób.

1.1.2.5 Zespół Zollingera-Ellisona

Zespół Zollingera-Ellisona występuje rzadko, zgodnie z danymi zamieszczonymi w książce *Interna Szczeklika*, jest przyczyną 0,1-1% wrzodów dwunastnicy.¹

Zgodnie z wytycznymi z 2012 roku dotyczącymi postępowania w trawiennych nowotworach neuroendokrynnych, zapadalność na guzy gastrynowe wynosi 0,5-2/milion osób/rok.²²

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w internetowym serwisie poświęconym chorobom rzadkim Orphanet, rozpowszechnienie zespołu Zollingera-Ellisona wynosi 1-9/100 000. Roczną zapadalność szacuje się na 1-2 przypadki na milion. Stan występuje nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn (1,3:1).²³

Szacowanie populacji docelowej

Przyjmując dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013²⁴ roku określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700 oraz powyższe wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia, można przyjąć, że zapadalność na zespół

Zollingera-Ellisona wynosi około 16-63 osób na rok, natomiast rozpowszechnienie wynosi od 314 do 2828 osób.

1.1.3 Etiologia i patogeneza

1.1.3.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

GERD ma wieloczynnikową etiologię, wśród przyczyn wymienia się zaburzenia czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku, zaburzenia opróżniania żołądka, otyłość oraz ciążę. Przyczyna GERD może leżeć także w przebiegu niektórych chorób ogólnoustrojowych, np. cukrzycy. Istotne jest również przyjmowanie przez chorego leków obniżających ciśnienie dolnego zwieracza przełyku, w tym przede wszystkim doustnych środków antykoncepcyjnych, metyloksantyny, β_2 -mimetyków, azotanów oraz leków przeciwcholinergicznym.¹

Mechanizm powstawania choroby związany jest z zaburzeniami funkcji dolnego zwieracza przełyku oraz zarzucaniem kwaśnej treści żołądkowej do przełyku. Rozwojowi GERD sprzyja także przepuklina rozworu przełykowego.¹

1.1.3.2 Zakażenie H. Pylori

Zakażenie, rozpoczynające się często w części przedodźwiernikowej i stopniowo obejmujące cały żołądek, prowadzi do reakcji zapalnej wyrażającej się różnie nasilonym naciekiem komórek zapalnych w nabłonku. W początkowym etapie prowadzi to do zwiększenia wydzielania kwasu solnego, jednak jeśli nie zostanie zastosowane odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne zapalenie może przejść w fazę przewlekłą, w której obserwuje się zmiany zwyrodnieniowe nabłonka i gruczołów, czego konsekwencją są zanik błony śluzowej i bezkwasowość. Jednocześnie pojawiają się także obszary metaplazji jelitowej, w których dochodzi do zamiany funkcji z wydzielania na wchłanianie. Przewlekłe zapalenie H. Pylori to zazwyczaj wieloletni proces.¹

1.1.3.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Przyczyną choroby wrzodowej jest najczęściej zakażenie *Helicobacter Pylori* (odpowiada za 75-90% wrzodów dwunastnicy oraz około 70% wrzodów żołądka; w Polsce zakażonych jest 84% dorosłych i 32% dzieci) oraz przyjmowanie NLPZ. Wymienia się także szereg przyczyn rzadkich, m. in. zespół Zollingera-Ellisona, niektóre inne choroby, przyjmowanie niektórych leków, zakażenia wirusowe i bakteryjne itp. Uważa się, że ważną rolę pełnią również czynniki genetyczne (grupa krwi 0, liczba komórek okładzinowych żołądka wytwarzających kwas solny oraz ich wrażliwość na działanie gastryny) oraz palenie papierosów. Nie udowodniono wpływu alkoholu

i sposobu odżywiania ani czynników psychologicznych (np. stres) na powstawanie owrzodzeń trawiennych, choć te ostatnie mogą zaostrzać przebieg choroby.¹

1.1.3.3.1 Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych

NLPZ dzieli się na 3 grupy, zależnie od wpływu na obie cyklooksygenazy:²⁵

- NLPZ I generacji, czyli klasyczne, wśród których wyróżnia się dwie podgrupy:
 - hamujące preferencyjnie COX-1, np. kwas acetylosalicylowy, indometacyna, ketoprofen,
 - hamujące jednakowo (ekwipotencjalnie) oba izoenzymy (diklofenak, ibuprofen, naproksen, nabumeton);
- NLPZ II generacji hamujące przede wszystkim COX-2 (w mniejszym stopniu także COX-1), np. meloksykam lub nimesulid;
- NLPZ III generacji, tj. wybiórczo hamujące COX-2, głównie koksyby, np. celekoksyb.²⁵

Najbardziej znanym lekiem z tej grupy jest aspiryna, czyli kwas acetylosalicylowy. Poszczególne leki zaliczane do grupy NLPZ różnią się przede wszystkim siłą działania i toksycznością.²⁵

Pojawianiu się uszkodzeń przewodu pokarmowego sprzyja zarówno miejscowe, jak i ogólnoustrojowe działanie NLPZ. W komórkach błony śluzowej żołądka leki te ulegają jonizacji – powstające aniony wywierają toksyczny wpływ na nabłonek co prowadzi do uszkodzeń błony śluzowej. Na poziomie ogólnoustrojowym, NLPZ hamują aktywność cyklooksygenazy typu 1 (COX-1), przez co zmniejszają wytwarzanie prostaglandyn, w tym także tych chroniących błonę śluzową żołądka i dwunastnicy przed kwasem solnym i pepsyną, hamując najważniejsze mechanizmy obronne.¹

Do czynników zwiększających ryzyko uszkodzeń błony śluzowej należą wiek pacjenta >60 lat, przebyty wrzód trawienny lub krwawienie wrzodowe, inne ciężkie choroby, równoczesne przyjmowanie kilku NLPZ lub jednego w dużej dawce, leczenie GKS lub antykoagulantami oraz zakażenie H. Pylori.¹

Niewielki potencjał uszkadzający mają wybiórcze inhibitory cyklooksygenazy typu 2 (COX-2), nazywane koksymbami, ze względu na fakt, że nawet ich duże dawki nie hamują COX-1.¹

1.1.3.4 Zespół Zollingera-Ellisona

Przyczyną zespołu Zollingera-Ellisona jest hormonalnie czynny guz gastrynowy, wytwarzający gastrynę, której nadmiar prowadzi do znacznego zwiększenia liczby komórek okładzinowych żołądka produkujących kwas solny. Zbyt duże ilości kwasu

i pepsyny powodują owrzodzenia trawienne w górnym odcinku przewodu pokarmowego.¹

U większości chorych (około 75%) źródłem choroby są sporadyczne guzy, najczęściej w ścianie dwunastnicy, trzustce lub okolicznych węzłach chłonnych. Ponad połowa guzów występuje w postaci mnogiej, a $\frac{2}{3}$ jako guzy złośliwe, choć choroba może trwać wiele lat bez wyraźnego postępu. W $\frac{1}{4}$ przypadków Zespół Zollingera-Ellisona rozwija się jako składowa zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (zespół MEN1).¹

1.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

1.1.4.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

Do najczęstszych objawów typowych, zwanych również przełykowymi, zalicza się zgagę (uczucie pieczenia tuż za mostkiem), ból w klatce piersiowej (najczęstsza przyczyna niesercowego bólu zamostkowego – około 50% przypadków) oraz puste odbijania oraz cofanie się treści żołądkowej do przełyku. Dolegliwości nasilają się w pozycji leżącej na wznak, przy pochylaniu się i podczas parcia, zwłaszcza po obfitym i tłustym posiłku.¹

W przebiegu choroby mogą także występować objawy nietypowe (pozaprzełykowe), niejednokrotnie pojawiające się bez towarzyszących objawów typowych. Wyróżnia się objawy, takie jak chrypka (zwłaszcza poranna, związana z drażnieniem strun głosowych przez zarzucaną treść żołądkową), suchy kaszel lub świszczący oddech (objawy astmy).¹

GERD może mieć również przebieg bezobjawowy. Stwierdzenie choroby w takim przypadku następuje przypadkowo podczas endoskopii.¹

Wyróżnia się również objawy alarmowe wymagające szybkiej diagnostyki endoskopowej:¹

- zaburzenia połykania (dysfagia),
- bolesne połykanie (odynofagia),
- zmniejszenie masy ciała,
- krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (jawne bądź utajone).¹

GERD jest chorobą przewlekłą, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, powodującą znaczne pogorszenie jakości życia chorych. Nieleczona, może prowadzić do powikłań: przełyku Barretta, zwężenia przełyku, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz raka gruczołowego przełyku.¹

Przełyk Barretta związany jest z pojawieniem się nieprawidłowego nabłonka walcowatego w dolnym odcinku przełyku, z cechami metaplazji jelitowej. Zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołowego przełyku. Chorych leczy się zgodnie z zasadami terapii niepowikłanej GERD (leczenie takie nie prowadzi do ustąpienia metaplazji). Ze

względu na fakt, że przełyk Barretta stanowi stan przedrakowy, konieczne jest systematyczne monitorowanie. U chorych z dysplazją preferuje się endoskopową resekcję błony śluzowej lub jej niszczenie (ablacja), np. falami o częstotliwości radiowej lub za pomocą terapii fotodynamicznej.¹

Zwężenie przełyku związane jest z bliznowaceniem tkanek. Dochodzi do niego najczęściej w zaawansowanej GERD. Leczenie polega na mechanicznym poszerzaniu przełyku oraz stosowaniu PPI w przypadku towarzyszącego owrzodzenia.¹

W przypadku GERD z niskim nasileniem zmian (stopień A lub B) rokowanie jest dobre. Przy bardziej zaawansowanych zmianach częściej dochodzi do powikłań (zwężenia przełyku i krwawienia z przewodu pokarmowego).¹

1.1.4.2 Zakażenie *Helicobacter Pylori*

Świeże zakażenie jest rzadko rozpoznawane i przebiega prawdopodobnie bezobjawowo. W niepowikłanym zapaleniu przewlekłym także nie obserwuje się objawów klinicznych.¹ Zakażenie *H. Pylori* może jednak wywołać zapalenie błony śluzowej żołądka, które objawia się bólem w nadbrzuszu, mdłościami, wymiotami, zgagą, a czasami także krwawieniami z przewodu pokarmowego.²⁶

Wyleczenie zakażenia prowadzi do ustąpienia nacieku z neutrofilów i trwającego czasem latami cofnięcia się nacieku z komórek jednojądrowych. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących ustępowania metaplastji jelitowej i zmniejszenia ryzyka raka żołądka.¹

Przewlekłe zakażenie może prowadzić do choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, raka żołądka, chłoniaka żołądka typu MALT, zespołu rozrostu bakteryjnego w następstwie bezkwaśności, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej oraz niedokrwistości z niedoboru żelaza.¹

1.1.4.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Głównym objawem choroby jest ból lub dyskomfort w nadbrzuszu, pojawiający się ok. 1-3 h po posiłku (często występujący w nocy lub wcześniej rano) i ustępujący po spożyciu pokarmu lub przyjęciu leków zobojętniających kwas solny. Wśród innych objawów wymienia się nudności i wymioty. Choroba może także przebiegać zupełnie bezobjawowo.¹

Powikłaniem choroby wrzodowej jest pęknięcie wrzodu i krwawienie. Choroba wrzodowa jest obok nieżyty krwotocznego żołądka najczęstszą przyczyną utraty krwi z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP). Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i obejmuje przypadki od niewielkich, samoograniczających się krwawień, po masywną utratę krwi, szybko prowadzącą do wstrząsu z utratą przytomności.²⁷

Wśród powikłań choroby wrzodowej wymienia się:¹

- krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego – wiąże się ze śmiertelnością na poziomie 5-10%; ryzyko krwotoku bardzo wzrasta u osób przyjmujących NLPZ;
- perforacja – zdarza się u 2-7% chorych, ponad połowa chorych nie ma poprzedzających objawów dyspeptycznych; także w tym wypadku przyjmowanie NLPZ kilkakrotnie zwiększa ryzyko pojawienia się tego powikłania;
- zwężenie odźwiernika – występuje u 2-4% chorych, jego przyczyną są nawracające owrzodzenia zlokalizowane w kanale odźwiernika lub w opuszcze dwunastnicy. Konsekwencją tego powikłania jest nieprzepuszczanie treści żołądkowej do jelit, jej zaleganie, nudności i obfite wymioty, czasem także rozwija się hipokaliemia i zasadowica.¹

Gdy przyczyna choroby wrzodowej jest znana, rokowanie jest bardzo dobre. Większość pacjentów jest skutecznie leczonych za pomocą eradykacji zakażenia H. Pylori, unikania niesteroidowych leków przeciwzapalnych i właściwego stosowania terapii przeciwwydzielniczej. Eradykacja zakażenia H. Pylori zmienia naturalny przebieg choroby, zmniejszając częstość nawrotów owrzodzeń z 60-90% do 10-20%. Wyższy odsetek sugeruje większą liczbę wrzodów niewywołanych przez infekcję H. Pylori.²⁸

W odniesieniu do owrzodzeń związanych z NLPZ, częstość perforacji wynosi około 0,3% pacjentów w ciągu roku, a występowanie niedrożności w przybliżeniu 0,1% rocznie na jednego pacjenta. Gdy potraktować łącznie wrzody dwunastnicy i wrzody żołądka, częstość występowania jakichkolwiek powikłań we wszystkich grupach wiekowych wynosi łącznie około 1-2% na wrzód rocznie.²⁸

Śmiertelność z powodu choroby wrzodowej, która spadła nieznacznie w ciągu ostatnich kilku dekad, wynosi około 1 zgon na 100 000 przypadków. Jeśli weźmie się pod uwagę wszystkich pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy, śmiertelność z powodu krwotoku z wrzodu wynosi około 5%. W ciągu ostatnich 20 lat, śmiertelność w przypadku wystąpienia krwawienia z wrzodu nie zmieniła się znacznie, pomimo pojawienia się antagonistów receptora histaminy-2 (H2RAs) oraz inhibitorów pompy protonowej. Mimo to dowody z metaanaliz i innych badań wykazały zmniejszoną śmiertelność z powodu krwawienia z wrzodów trawiennych, gdy stosowane są dożylne PPI po udanej terapii endoskopowej.^{29,30,31,32}

1.1.4.4 Zespół Zollingera-Ellisona

Wśród najważniejszych objawów klinicznych wyróżnia się objawy uporczywej i trudnej do leczenia choroby wrzodowej oraz biegunkę (niekiedy tłuszczową). Podejrzenia co do istnienia zespołu Zollingera-Ellisona mogą nasuwać objawy, takie jak mnogie wrzody, wrzody o nietypowym umiejscowieniu, współistniejące ciężkie zapalenie przełyku,

nawroty wrzodów po leczeniu farmakologicznym lub operacyjnym oraz współistnienie wyspiaka trzustki, guza przysadki lub nadczynności przytarczyc.¹

Niekorzystne czynniki prognostyczne obejmują:²²

- zaawansowany stan zgodnie z klasyfikacją TNM; przerzuty do wątroby, przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do kości;
- nieodpowiednią kontrolę z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego;
- płeć żeńską;
- brak MEN1;
- krótki czas od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby;
- znacznie zwiększone stężenie gastryny na czczo;
- obecność dużego guza pierwotnego; pierwotny guz trzustki;
- rozwój ektopowego zespołu Cushinga;
- histologiczne cechy, w tym naciekanie naczyń krwionośnych, naciekanie okołonерwowe, słabe zróżnicowanie.

Ektopowy zespół Cushinga rozwija się w 5-15% pacjentów z zaawansowaną chorobą przerzutową i ma bardzo złe rokowanie.

Większość pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona ma przez całe życie hipergastrynemię i wymaga ciągłego leczenia PPI.³³ W przypadku braku przerzutów do wątroby, rokowanie jest korzystne (przeżywalność 10 lat – 90-100%). W przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby (65-75% pacjentów) 20-40% wykazuje 10-letnie przeżycie. Pacjenci z MEN1 rzadko są leczeni operacyjnie ze względu na obecność wielu guzów i przerzutów do węzłów chłonnych, jakkolwiek tylko 15% osób ma agresywny przebieg i 10-letnie przeżycie dotyczy 80-98% pacjentów.²³

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

1.1.5.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

Zgodnie z klasyfikacją montrealską, choroba refluksowa przełyku to stan, który rozwija się, gdy refluks treści żołądkowej powoduje uciążliwe objawy lub powikłania, przy czym poprzez uciążliwe rozumie się takie objawy, które negatywnie wpływają na dobre samopoczucie pacjenta.³⁶

Kliniczne rozpoznanie typowego zespołu objawowego choroby refluksowej przełyku (wyłącznie na podstawie analizy objawów) upoważnia do empirycznego leczenia standardową dawką wybranego PPI (20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu lub esomeprazolu) stosowaną 30–45 minut przed śniadaniem przez 4–8 tygodni.³⁵

Metodą z wyboru w rozpoznawaniu zapalenia przełyku, przełyku Barretta i innych powikłań GERD jest endoskopia z biopsją błony śluzowej. W ten sposób można

stwierdzić m.in. makroskopowe cechy zapalenia przełyku, takie jak wybroczyny czy nadżerki (ich obecność nie jest związana z nasileniem objawów podmiotowych i odpowiedzi na leczenie). Nasilenie zmian określa się wg klasyfikacji Los Angeles:¹

- stopień A – pojedyncza nadżerka ≤ 5 mm;
- stopień B – ≥ 1 nadżerka o długości ≥ 5 mm, niezajmująca całej długości 2 sąsiadującymi fałdami przełykowymi;
- stopień C – ≥ 1 nadżerka zajmująca całą odległość pomiędzy ≥ 2 fałdami przełykowymi, obejmująca $\leq 75\%$ obwodu przełyku;
- stopień D – nadżerki lub owrzodzenia obejmujące $\geq 75\%$ obwodu przełyku.¹

Wykonuje się również badania, takie jak:¹

- RTG przełyku z kontrastem (ograniczona przydatność);
- ambulatoryjne, 24-godzinne monitorowanie pH w przełyku – najlepsza metoda rejestracji refluksu żołądkowo-przełykowego; pozwala na określenie konsystencji refluksu (płynny, gazowy, mieszany) oraz jego kwasowości (refluks kwaśny i niekwaśny);
- manometria przełykowa (głównie stosowana jako metoda pomocnicza przy umieszczaniu sondy monitorującej pH w przełyku lub do wyboru rodzaju zabiegu operacyjnego).¹

Za złoty standard diagnostyczny uważa się 24-godzinne monitorowanie pH w przełyku, zwłaszcza z równoczesnym pomiarem impedancji, ale nie ma jednego kryterium rozpoznania GERD i postępowanie diagnostyczne zależy od sytuacji klinicznej. Wykonanie gastrokopii zaleca się u chorych, u których objawy utrzymują się pomimo leczenia standardowymi lekami hamującymi wydzielanie żołądkowe w dużych dawkach oraz u pacjentów po 40 r. ż. z alarmującymi objawami. Kontrolna endoskopia zalecana jest także u wszystkich chorujących wiele lat w celu wykluczenia przełyku Barretta.¹

1.1.5.2 Zakażenie *Helicobacter Pylori*

W rozpoznaniu wykorzystuje się badania pomocnicze, takie jak testy wykrywające obecność *H. Pylori*, endoskopię oraz badania histologiczne (te ostatnie zwłaszcza w przypadku konieczności oceny zaawansowania przewlekłego zapalenia lub wykrycia dysplazji nabłonka).¹

Testy wykrywające zakażenie *H. Pylori* można podzielić na inwazyjne (wymagające wykonania endoskopii: test ureazowy – najczęściej wykonywany, badanie histologiczne wycinka z części odźwiernikowej oraz hodowla bakteryjna) oraz nieinwazyjne (testy oddechowe, testy wykrywające obecność antygenów *H. Pylori* w kale, testy serologiczne).¹

1.1.5.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Endoskopia z pobraniem wycinka do badania histopatologicznego jest złotym standardem. Inne badania są obecnie rzadko wykonywane.

1.1.5.4 Zespół Zollingera-Ellisona

Zespół Zollingera-Ellisona rozpoznaje się przy wykorzystaniu badań obrazowych pozwalających na identyfikację i lokalizację guza (USG, TK, MRI), endoskopii (obecność mnogich wrzodów o nietypowej lokalizacji, np. w dalszej części dwunastnicy lub w jelicie czczym, opornych na leczenie, często nawracających po leczeniu farmakologicznym lub chirurgicznym) oraz laboratoryjnych (pomiar wydzielania kwasu żołądkowego, stężenie gastryny we krwi lub jego zwiększenie w teście sekretynowym).¹

1.1.6 Leczenie

1.1.6.1 Najważniejsze metody leczenia

1.1.6.1.1 Choroba refluksowa przełyku (GERD/GORD)

Ze względu na fakt, że GERD jest chorobą przewlekłą, niezbędne jest ciągłe prowadzenie leczenia w celu opanowania dolegliwości i zapobiegania powikłaniom. Wśród zaleceń ogólnych wymienia się uniesienie wezglowia łóżka, zaprzestanie palenia papierosów, odpowiednią dietę, wcześniejsze spożywanie ostatniego posiłku przed snem, zmniejszenie masy ciała pacjentów otyłych oraz unikanie leków mogących zmniejszać ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku.¹

W leczeniu farmakologicznym stosuje się 3 grupy leków.¹

- 1) Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, stanowiące podstawę leczenia GERD. Najlepsze efekty terapii osiąga się stosując PPI. W przewlekłej terapii należy regularnie (codziennie) lub doraźnie stosować najmniejszą skuteczną dawkę PPI kontrolującą objawy. W leczeniu podtrzymującym o łagodnym przebiegu skuteczne są również H₂-blokery (ranitydyna, cymetadyna).
- 2) Leki zobojętniające kwas solny i osłaniające błonę śluzową, skuteczne w łagodniejszych postaciach GERD. Do grupy tej należą związki magnezu i glinu, kwas alginowy oraz sukralfat.
- 3) Leki prokinetyczne – mają skuteczność porównywalną do H₂-blokerów w dawkach standardowych, stosowane są rzadko ze względu na wywoływane przez nie zdarzenia niepożądane. Do grupy tej należą cisapryd i metoklopramid.

W przypadku, gdy leczenie zachowawcze nie przynosi oczekiwanej poprawy, rozważa się także leczenie operacyjne, najczęściej fundoplikację sposobem Nissena. Po dłuższym czasie około 50% chorych wciąż wymaga leczenia farmakologicznego.¹

1.1.6.1.2 Zakażenie *Helicobacter Pylori*

Głównym celem leczenia jest eradykacja zakażenia *H. Pylori*, a leczenie takie zaleca się przede wszystkim u chorych z nasilonymi zmianami zapalnymi w obrazie histologicznym.

Leczenie zakażenia (eradykację *H. Pylori*) zaleca się w następujących przypadkach (wg uzgodnień konferencji Maastricht IV/Florencja):¹

- 1) wrzód żołądka lub dwunastnicy (w tym także wygojony i powikłania choroby wrzodowej);
- 2) chłoniak żołądka typu MALT;
- 3) krewni 1. stopnia chorzy na raka żołądka;
- 4) stan po częściowej resekcji lub po leczeniu endoskopowym z powodu nowotworu żołądka;
- 5) ciężkie zapalenie obejmujące cały żołądek, zapalenie ograniczone głównie do trzonu, nasilone zmiany zanikowe;
- 6) przewlekłe leczenie hamujące wydzielanie kwasu solnego;
- 7) silne środowiskowe czynniki ryzyka raka żołądka;
- 8) życzenie pacjenta obawiającego się rozwoju raka;
- 9) dyspepsja niezwiązana z wrzodem trawiennym;
- 10) dyspepsja niediagnozowana (w ramach strategii „badaj i lecz”);
- 11) zapobieganie powstawaniu wrzodów i ich powikłaniom przed długotrwałym leczeniem NLPZ;
- 12) niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza;
- 13) pierwotna małopłytkowość immunologiczna;
- 14) niedobór witaminy B₁₂.

W razie nieskuteczności terapii można zastosować leczenie drugiego wyboru: po niepowodzeniu terapii początkowej zastosować schemat z lewofloksacyną, PPI oraz amoksycyliną, a po niepowodzeniu schematów z klatromycyną terapię początkową lub schemat z lewofloksacyną.¹

W przypadku zapaleń mniej nasilonych stosowanie leczenia eradykacyjnego budzi kontrowersje.¹

Tabela 4. Schematy eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* w Polsce zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.⁴⁰

Leczenie pierwszego wyboru	Leczenie drugiego wyboru
terapia potrójna bez klarytromycyny (10 dni) PPI, dawka standardowa 2 × dz. amoksycylina, 1,0 g 2 × dz. metronidazol, 0,5 g 2 × dz.	terapia początkowa z bizmutem (10–14 dni) (por. leczenie pierwszego wyboru)

<p>terapia poczwórna z bizmutem (10–14 dni) PPI, dawka standardowa 2 × dz. cytrynian bizmutu, 2–4 × dz. tetracyklina, 0,5 g 4 × dz. metronidazol, 0,5 g 3 × dz.</p>	<p>terapia sekwencyjna (10 dni) (por. leczenie pierwszego wyboru)</p>
<p>terapia sekwencyjna (10 dni) dzień 1.–5.: PPI, dawka standardowa 2 × dz. amoksycylina, 1,0 g 2 × dz. dzień 6.–10.: PPI, dawka standardowa 2 × dz. klarytromycyna, 0,5 g 2 × dz. tynidazol lub metronidazol, 0,5 g 2 × dz.</p>	<p>terapia potrójna z lewofloksacyną (10 dni) PPI, dawka standardowa 2 × dz. amoksycylina, 1,0 g 2 × dz. lewofloksacyna, 0,25 g 2 × dz.</p>
<p>terapia poczwórna bez bizmutu (14 dni) PPI, dawka standardowa 2 × dz. amoksycylina, 1,0 g 2 × dz. klarytromycyna, 0,5 g 2 × dz. tynidazol lub metronidazol, 0,5 g 2 × dz.</p>	

1.1.6.1.3 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy

Zaleca się regularne spożywanie posiłków z wyłączeniem jedynie potraw wywołujących lub nasilających dolegliwości, zaprzestanie palenia oraz unikanie niektórych leków, przede wszystkim NLPZ.

W przypadku wszystkich wrzodów żołądka oraz powikłanych wrzodów dwunastnicy zaleca się przedłużone leczenie PPI lub H₂-blokerem w celu doprowadzenia do całkowitego zagojenia wrzodu.¹

Usunięcie H. Pylori nawet 15-krotnie zmniejsza ryzyko nawrotu owrzodzeń trawiennych żołądka i dwunastnicy i ryzyko ponownego krwawienia z wrzodu. Po skutecznej eradykacji nie obserwuje się w ogóle powtórnych krwawień, natomiast w przypadku braku leczenia przeciwbakteryjnego nawroty krwawienia występują u ok. 25% chorych – konieczna jest zatem ocena skuteczności leczenia eradykacyjnego miesiąc po zakończeniu antybiotykoterapii.¹

W przypadku chorych niezakażonych H. Pylori zaleca się leczenie PPI lub H₂-blokerem przez 1-2 miesiące, a nieskuteczność leczenia może wynikać z przyjmowania NLPZ, fałszywie ujemnego wyniku badania na H. Pylori, niestosowania się chorego do zaleceń lub inną chorobę będącą przyczyną wrzodu (nowotworów, zespołu Zollingera-Ellisona, choroby Leśniowskiego-Crohna). Lekami najsilniej hamującymi wydzielanie kwasu solnego są PPI. Uważa się, że H₂-blokery są nieco mniej skuteczne niż PPI oraz że mogą powodować więcej działań niepożądanych.¹

Leczenie operacyjne może być zastosowane u pacjentów, u których nie zaobserwowano skuteczności leczenia farmakologicznego lub u których stwierdzono powikłania wrzodu (perforację, krwotok lub zwężenie odźwiernika).¹

1.1.6.1.4 Choroba wrzodowa związana ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych

W zależności od wskazania, stosuje się dwa rodzaje niesteroidowych leków przeciwzapalnych:

- niskie dawki ASA w celu kardioprotekcji;
- pozostałe NLPZ w przewlekłych chorobach, głównie reumatycznych i zwyrodnieniowych.

W przypadku niepowikłanego wrzodu żołądka i dwunastnicy powinno się odstawić NLPZ i rozpocząć terapię lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego. Przed planowanym długotrwałym leczeniem, szczególnie u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie zaleca się wykonanie testu na obecność *H. Pylori* i w razie dodatniego wyniku rozpocząć leczenie eradykacyjne.¹

U chorych z co najmniej 2 czynnikami ryzyka należy, jeśli to możliwe, odstawić NLPZ lub zastąpić NLPZ lekiem mniej szkodliwym (np. paracetamolem). Zaleca się jednoczesne stosowanie PPI w pełnych dawkach przeciwwrzdowych. Mizoprostol także wykazuje działanie ochronne i pozytywnie wpływa na gojenie się owrzodzeń, jednak u dużej części pacjentów wywołuje biegunkę, a w bezpośrednim porównaniu wypada gorzej od omeprazolu. Również H₂-blokery charakteryzują się słabszym niż PPI działaniem ochronnym. Stosowanie preparatów ASA powlekanych bądź zbuforowanych nie zmniejsza ryzyka powikłań, a zastępowanie ASA kłopidogrelem daje gorsze efekty niż połączenie ASA z preparatem PPI.¹

1.1.6.1.5 Zespół Zollingera-Ellisona

Celem leczenia jest wygojenie wrzodów trawiennych i usunięcie (o ile to możliwe) guza lub guzów nowotworowych wydzielających gastrynę. W leczeniu przeciwwydzielniczym stosuje się PPI w dawkach zmniejszających wydzielanie kwasu solnego. Chorych z guzem zlokalizowanym leczy się chirurgicznie. Po usunięciu guza stan ok. 50% chorych jest dobry przez wiele lat, pozostali zaś wymagają leczenia onkologicznego. Nie jest znana metoda skutecznego leczenia chorych z licznymi przerzutami guza gastrynowego. Objawowo stosuje się leczenie dużymi dawkami inhibitorów pompy protonowej.¹

1.1.6.2 Wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie choroby refluksowej przełyku (populacja dorosłych i pediatryczna), eradykacji zakażenia *H. Pylori* oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *H. Pylori* (populacja dorosłych i pediatryczna), pacjentów stosujących NLPZ oraz zespołu

Zollingera-Ellisona (tylko populacja dorosłych). Ze względu na dużą liczbę zidentyfikowanych wytycznych, ograniczono się do wytycznych polskich, amerykańskich, europejskich i międzynarodowych. Przytoczono 14 dokumentów dotyczących leczenia:

- choroby refluksowej przełyku:
 - amerykańskie wytyczne American College of Gastroenterology z 2013 r.,
 - polskie wytyczne Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2009 r.,
 - amerykańskie wytyczne American Gastroenterological Association z 2008 r.,
 - międzynarodowe wytyczne będące owocem współpracy NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) i ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) z 2009 r.;
- eradykacji zakażenia H. Pylori oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem H. Pylori:
 - europejskie wytyczne The European Helicobacter Study Group 2013 Maastricht IV/ Florence Consensus Report 2013 z 2013 r.,
 - polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2014 r. (populacja dorosłych),
 - amerykańskie wytyczne American College of Gastroenterology z 2007 r.,
 - międzynarodowe wytyczne będące owocem współpracy NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) i ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) z 2009 r.,
 - polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2014 r. (populacja pediatryczna);
- pacjentów stosujących NLPZ:
 - amerykańskie wytyczne American College of Gastroenterology z 2009 r.,
 - amerykańskie wytyczne ACCF (American College of Cardiology Foundation)/ACG (American College of Gastroenterology)/AHA (American Heart Association) z 2008 r.,
 - międzynarodowe wytyczne First International Working Party on GI and CV Effects of NSAIDs and Anti-platelet Agents z 2008 r.,
 - kanadyjskie wytyczne The Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group z 2008 r.,
 - polskie wytyczne Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2009 r.;
- zespołu Zollingera-Ellisona
 - europejskie wytyczne ENETS (Europe Neuroendocrine Tumour Society) z 2012 r.

Zalecenia postępowania terapeutycznego (najważniejsze testy związane ze stosowaniem PPI) opisane w 14 zidentyfikowanych dokumentach podsumowano w tabeli 4. W przypadku braku polskich wytycznych, wykorzystano dokument opracowany przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2009 r. dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego.

1.1.6.2.1 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia GERD

Tabela 5. Wytyczne kliniczne leczenia GERD.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Stany Zjednoczone</p> <p>Populacja dorosłych</p>	<p>American College of Gastroenterology 2013³⁴</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8-tygodniowa terapia z wykorzystaniem PPI jest terapią z wyboru w łagodzeniu objawów i leczeniu zapalenia przełyku. Nie ma większych różnic w skuteczności poszczególnych PPI (silna rekomendacja, wysoki poziom dowodów). 2. Tradycyjne PPI o opóźnionym uwalnianiu powinny być podawane 30-60 minut przed posiłkiem w celu uzyskania maksymalnej kontroli pH (silna rekomendacja, średni poziom dowodów). Nowsze PPI mogą oferować większą elastyczność w zakresie dostosowania podawania do posiłku (rekomendacja warunkowa, średni poziom dowodów). 3. Początkowym dawkowaniem powinno być przyjmowanie leku raz dziennie, przed pierwszym posiłkiem (silna rekomendacja, średni poziom dowodów). W przypadku częściowej odpowiedzi na takie leczenie należy rozważyć dostosowanie pory przyjmowania leku i/lub zwiększenie dawkowania do dwóch razy dziennie, szczególnie u pacjentów z nocnymi objawami, problemami ze snem, niestandardowym/zmiennym trybem życia (ang. <i>variable schedules</i>) (silna rekomendacja, niski poziom dowodów). 4. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie PPI powinni zostać poddani ocenie (rekomendacja warunkowa, niska siła dowodów). 5. U pacjentów z częściową odpowiedzią zwiększenie dawkowania do dwóch razy dziennie lub zmiana leku na inny PPI może przynieść dodatkowe korzyści (rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów). 6. Terapia podtrzymująca powinna zostać podana pacjentów, u których objawy GERD się utrzymują po odstawieniu PPI oraz u pacjentów z komplikacjami, np. zapaleniem przełyku lub przełykiem Barretta (silna rekomendacja, średni poziom dowodów). W przypadku pacjentów wymagających długotrwałego leczenia z wykorzystaniem PPI, leki te powinny być podawane w najniższej skutecznej dawce, także jako terapia na żądanie lub terapia przerywana (rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów). 7. PPI są bezpieczne u ciężarnych pacjentek, o ile występuje wskazanie kliniczne (rekomendacja warunkowa, średni poziom dowodów). 8. Leczenie operacyjne nie jest zazwyczaj zalecane u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem PPI (silna rekomendacja, wysoki poziom dowodów). 9. Zmiana PPI może być rozważona w przypadku pojawienia się działań niepożądanych (rekomendacja warunkowa, niski poziom dowodów). 10. Pacjenci ze stwierdzoną osteoporozą nie muszą przerywać terapii PPI. Ryzyko związane z potencjalnym złamaniem biodra i osteoporozą nie powinno wpływać na decyzję o długoterminowym stosowaniu PPI oprócz tych pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka (rekomendacja warunkowa, średni poziom dowodów). 11. PPI mogą stanowić czynnik ryzyka infekcji <i>Clostridium difficile</i> i powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z grupy ryzyka (umiarkowana rekomendacja, średni poziom dowodów).

		<ol style="list-style-type: none"> 12. Krótkotrwałe stosowanie PPI może zwiększać ryzyko pozaszpitalnego zapalenia płuc. Ryzyko nie jest zwiększone u pacjentów stosujących PPI przez długi okres czasu (rekomendacja warunkowa, średni poziom dowodów). 13. Nie ma potrzeby zmian w terapii z wykorzystaniem PPI przy jednoczesnym przyjmowaniu kłopidogrelu, ponieważ nie stwierdzono zwiększonego ryzyka pojawiania się niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (silna rekomendacja, wysoki poziom dowodów). 14. Próba leczenia objawów pozaprzętkowych przy pomocy PPI powinna zostać podjęta u pacjentów, którzy wykazują również typowe objawy (silna rekomendacja, niski poziom dowodów). 15. Przeprowadzenie monitorowania refluku powinno zostać rozważone przed rozpoczęciem prób leczenia przy pomocy PPI u pacjentów, u których nie zaobserwowano typowych objawów GERD (rekomenadacja warunkowa, niski poziom dowodów). 16. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie PPI powinni być poddani dalszej diagnostyce oraz odrębnemu postępowaniu (rekomenadacja warunkowa, niski poziom dowodów). Pierwszym krokiem u takich pacjentów powinna być optymalizacja terapii PPI (silna rekomendacja, niski poziom dowodów). 17. Leczenie operacyjne objawów pozaprzętkowych zazwyczaj nie jest zalecane u pacjentów nieodpowiadających na PPI (silna rekomendacja, średni poziom dowodów). 18. W przypadku GERD z komplikacjami, po mechanicznym rozszerzeniu zwężonego przełyku zaleca się terapię z PPI w celu zredukowania konieczności wykonywania kolejnych zabiegów (silna rekomendacja, średni poziom dowodów). 19. Terapia PPI jest sugerowana u pacjentów po mechanicznym rozszerzeniu przełyku, u których występują pierścienie Schatzkiego. 20. Objawy pojawiające się u pacjentów z przełykiem Barretta mogą być leczone w podobny sposób jak u pacjentów z GERD, u których nie stwierdzono przełyku Barretta (silna rekomendacja, średni poziom dowodów).
Polska	Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii 2009 ³⁵	<ol style="list-style-type: none"> 1. W leczeniu przełykowych i pozaprzętkowych zespołów choroby refluksowej PPI są skuteczniejsze niż leki z grupy antagonistów receptora H₂, które wykazują przewagę nad placebo. 2. Typowe objawy refluksowe (zgaga lub zarzucanie) występujące sporadycznie mogą być skutecznie leczone PPI dostępnymi bez recepty lub H₂RA, które powinny być jednak stosowane krótkotrwałe (do 2 tygodni) ze względu na szybki rozwój zjawiska tolerancji. 3. Kliniczne rozpoznanie typowego zespołu objawowego choroby refluksowej przełyku upoważnia do empirycznego leczenia standardową dawką wybranego PPI (20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu lub ezomeprazolu) stosowaną 30–45 minut przed śniadaniem przez 4–8 tygodni. 4. Podstawą rozpoznania zespołów pozaprzętkowych choroby refluksowej jest ustępowanie ich objawów w trakcie empirycznego leczenia potrójną dawką standardową PPI. 5. Podstawą leczenia podtrzymującego remisję objawów refluksowych (zarówno typowych, jak i pozaprzętkowych) jest stopniowa redukcja dawki PPI (lub H₂RA), aż do określenia najmniejszej skutecznej dawki leku, która zapewnia wystarczającą kontrolę objawów. 6. Wybrana najmniejsza skuteczna dawka PPI (lub H₂RA) w zależności od częstości nawrotów objawów może być

		<p>stosowana „na żądanie”, w sposób przerywany (2–4-tygodniowe okresy leczenia) lub jako stałe leczenie podtrzymujące.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. W leczeniu podtrzymującym remisję łagodnego zapalenia przełyku (stopień A lub B wg Los Angeles) możliwa jest stopniowa redukcja dawki PPI, a nawet okresowe zaprzestanie leczenia po ustąpieniu objawów. 8. Ciężkie zapalenie przełyku wymaga stałego leczenia podtrzymującego remisję standardową lub większą dawką PPI. 9. Długotrwałe leczenie przełyku Barretta polega na skojarzeniu podwójnej (lub większej) dawki standardowej PPI oraz technik endoskopowych, które są dostępne głównie w ramach badań klinicznych. 10. Poszczególne PPI wykazują podobny efekt kliniczny i mogą być stosowane zamiennie w codziennej praktyce.
<p>Stany Zjednoczone Populacja dorosłych</p>	<p>American Gastroenterological Association 2008³⁶</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego powinny być stosowane u pacjentów z przełykowymi objawami GERD (zarówno leczenie zapalenia przełyku, jak i łagodzenie objawów). PPI są skuteczniejsze niż leki oparte na antagonistach receptora H₂ (H₂RA), które z kolei są skuteczniejsze od placebo (stopień rekomendacji A). 2. Terapia PPI dwa razy dziennie zalecana jest u pacjentów z objawami przełykowymi, u których nie zaobserwowano wystarczającej odpowiedzi na PPI podawane raz dziennie (stopień rekomendacji B). 3. Terapia krótka lub podawana jedynie wg potrzeb zalecana jest u pacjentów z objawami przełykowymi bez zapalenia, u których najważniejszym celem jest opanowanie objawów. W terapii krótkoterminowej, PPI są skuteczniejsze niż leki oparte na antagonistach receptora H₂, które z kolei są skuteczniejsze od placebo (stopień rekomendacji B). 4. Terapia PPI dwa razy dziennie zalecana jest u pacjentów z bólem klatki piersiowej, u których podejrzewa się, że ma on podłoże związane z GERD. Przed rozpoczęciem leczenia PPI konieczna jest szczegółowa analiza podłoża bólu w celu wykluczenia przyczyn sercowych (stopień rekomendacji A). 5. Leczenie z wykorzystaniem PPI (lub H₂RA) (podawanie leku zarówno raz, jak i dwa razy dziennie) jest zalecane u pacjentów z objawami pozaprzełykowymi (zapalenie krtani, astma) przy jednoczesnych objawach przełykowych. Zalecenie dotyczy także terapii podtrzymującej (stopień rekomendacji B). 6. Niezalecane jest leczenie z wykorzystaniem PPI (lub H₂RA) (podawanie leku zarówno raz, jak i dwa razy dziennie) pacjentów z objawami pozaprzełykowymi (zapalenie krtani, astma) przy braku objawów przełykowych (stopień zalecania takiego leczenia D). Brak wystarczających dowodów na wydanie rekomendacji dotyczącej terapii podtrzymującej. 7. Brak wystarczających dowodów do wydania rekomendacji w zakresie leczenia kaszlu wywołanego refluksiem preparatami opartymi na PPI (dotyczy także terapii podtrzymującej). 8. Długoterminowa terapia pacjentów z zapaleniem przełyku jest rekomendowana, o ile wykazuje ona skuteczność kliniczną. Dawki powinny zostać maksymalnie obniżone, lecz do wielkości pozwalającej na kontrolę objawów (stopień rekomendacji A). 9. Niezalecane jest dawkowanie rzadsze niż raz dziennie w terapii podtrzymującej u pacjentów z objawami przełykowymi, u których wcześniej stwierdzono zapalenie przełyku (stopień rekomendacji leczenia rzadszego niż raz dziennie D). 10. Brak wystarczających dowodów do wydania zaleceń dotyczących rutynowego wykonywania badań gęstości kości.

		<p>badania przesiewowych pod kątem obecności H. Pylori, oraz innych rutynowych działań związanych z przyjmowaniem PPI.</p> <p>11. Gdy zakłada się podobną skuteczność terapii z wykorzystaniem PPI i leczenia operacyjnego u pacjenta z objawami przełykowymi, terapia PPI jest zalecana jako bezpieczniejsza (stopień rekomendacji A). W przypadku, gdy pacjent wykazuje odpowiedź na leczenie PPI, lecz tolerancja terapii jest niska, leczenie operacyjne zalecane jest jako alternatywa (stopień rekomendacji A).</p> <p>12. Leczenie operacyjne zalecane jest u pacjentów z utrzymującymi się uporczywymi objawami, pomimo terapii PPI (stopień rekomendacji B; w przypadku objawów pozaprzełykowych stopień rekomendacji to C).</p>
<p>Europa i Stany Zjednoczone</p> <p>Populacja pediatryczna</p>	<p>NASPGHAN, ESPGHAN 2009^{37,*}</p>	<p>Najważniejszymi środkami farmakologicznymi obecnie stosowanymi w leczeniu GERD u dzieci są leki zobojętniające kwas żołądkowy i osłaniające błonę śluzową oraz leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego. U pacjentów, u których objawy występują częściej niż okazjonalnie, terapia oparta jest przede wszystkim na lekach obniżających kwasowość. Potencjalne działania niepożądane wynikające z tego typu leczenia, tj. pozaszpitalne zapalenie płuc oraz infekcje przewodu pokarmowego, nie powinny przewyższać możliwych korzyści.</p> <p>PPI są skuteczniejsze niż H₂RA w leczeniu zapalenia przełyku i łagodzeniu objawów GERD (obie grupy są skuteczniejsze od placebo). Stosowanie PPI długoterminowo, bez odpowiedniej diagnozy jest niezalecane. W przypadku, gdy konieczne jest obniżanie kwasowości, należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Większość pacjentów wymaga przyjmowania PPI raz dziennie, rutynowe podawanie leku dwukrotnie w ciągu dnia jest niezalecane. Żaden z preparatów zawierających PPI nie został zarejestrowany do stosowania u dzieci poniżej 1 roku życia.</p> <p>U nastolatków z typowymi objawami przewlekłej zgagi pierwszym etapem leczenia powinna być zmiana stylu życia oraz 2-4-tygodniowa wstępna terapia z wykorzystaniem PPI. Jeśli objawy ulegną złagodzeniu, PPI mogą być stosowane przez okres do 3 miesięcy. Zgaga utrzymująca się podczas terapii PPI lub która powraca po zakończeniu leczenia powinna zostać poddana głębszej analizie przez gastroenterologa dziecięcego.</p> <p>W przypadku ustalonej choroby refluksowej przełyku lub zapalenia przełyku leczenie powinno rozpoczynać się od 3-miesięcznej terapii z wykorzystaniem PPI, przy czym jeśli to możliwe (gdy choroba nie ma charakteru przewlekłego lub nawracającego) należy dawkę zmniejszać lub zakończyć leczenie. Odnowienie się choroby objawowej lub zapalenia przełyku po kilkukrotnej terapii wykorzystującej PPI zwykle świadczy o przewlekłym nawracającym charakterze choroby, o ile inne potencjalne przyczyny GERD zostały wykluczone. Przy takiej postaci choroby zalecane jest długotrwałe leczenie przy użyciu PPI (także zwiększenie dawki) lub leczenie operacyjne.</p> <p>Nie ma dotąd dowodów potwierdzających słuszność terapii wykorzystującej PPI u pacjentów z astmą lub świszczącym oddechem, u których nie występuje zgaga.</p>

* Wytyczne zostały skomentowane i potwierdzone w 2013 r. przez American Academy of Pediatrics.

Jenifer R. Lightdale, David A. Gremse and Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Pediatrics 2013;131:e1684.

<p>Wielka Brytania</p> <p>Populacja dorosłych</p>	<p>NICE 2014³⁸</p>	<p>GERD powinno się leczyć pełnymi dawkami PPI przez 4 lub 8 tygodni.</p> <p>Jeśli objawy nawrócą po wstępnej terapii, należy podać PPI w najniższej możliwej dawce w celu kontroli objawów.</p> <p>Należy omówić z pacjentem, jak może kontrolować własne objawy przy użyciu leczenia w momencie, gdy jest to potrzebne.</p> <p>Gdy brak jest adekwatnej odpowiedzi na PPI, należy podać antagonistów receptora H₂.</p> <p>Pacjenci, którzy mieli dylatację zwężenia przełyku, powinni pozostać na długoterminowej terapii przy użyciu pełnej dawki PPI.</p> <p>Należy rozważyć leczenie pełnymi dawkami PPI przez 8 tygodni, aby wyleczyć ciężkie zapalenie przełyku, biorąc pod uwagę preferencje konkretnego pacjenta i stan kliniczny (np. tolerancję pierwotnego leczenia PPI, inne problemy zdrowotne oraz potencjalne interakcje z innymi lekami).</p> <p>Należy rozważyć długoterminowe leczenie pełnymi dawkami PPI jako terapię podtrzymującą w przypadku pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku, biorąc pod uwagę preferencje konkretnego pacjenta i stan kliniczny (np. tolerancję leczenia PPI, inne problemy zdrowotne oraz potencjalne interakcje z innymi lekami) oraz koszty nabycia PPI.</p> <p>Jeśli pacjent ma ciężkie zapalenie przełyku i nie odpowiada na leczenie podtrzymujące, należy przeprowadzić wywiad kliniczny. Należy rozważyć zmianę na inny PPI w pełnej lub wysokiej dawce, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta i stan kliniczny lub korzystając z porady specjalisty.</p> <p>Nie należy rutynowo wykonywać endoskopii w celu diagnozy przełyku Barretta.</p>
---	-------------------------------	--

1.1.6.2.2 Wytyczne kliniczne dotyczące eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter Pylori*

Tabela 6. Wytyczne kliniczne leczenia zakażenia *Helicobacter Pylori* oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter Pylori*.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Europa</p> <p>Populacja dorosłych</p>	<p>The European Helicobacter Study Group 2013 Maastricht IV/ Florence Consensus Report 2013³⁹</p>	<p>Strategia „testuj i lecz”</p> <p>Strategia „testuj i lecz” zalecana jest u pacjentów z niezdiagnozowaną dyspepsją w populacjach, w których zakażenie <i>H. Pylori</i> występuje u co najmniej 20% mieszkańców. Stosowanie tej strategii zależy od lokalnych relacji między kosztami a skutecznością [diagnostyki i terapii] i nie można jej stosować u pacjentów z alarmującymi objawami lub u pacjentów starszych (co jest przede wszystkim związane z ryzykiem raka żołądka). Strategia ta zakłada stosowanie nieinwazyjnych testów w celu stwierdzenia obecności <i>H. Pylori</i>.</p> <p>Długotrwałe leczenie z wykorzystaniem PPI prowadzone u pacjentów zakażonych <i>H. Pylori</i> związane jest z pojawieniem się zapalenia błony śluzowej w części trzonowej żołądka. Nasila to proces utraty wyspecjalizowanych gruczołów, co prowadzi do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka (poziom dowodów 1c, stopień rekomendacji A).</p> <p>Eradykacja <i>H. Pylori</i> u pacjentów przyjmujących PPI długoterminowo leczy zapalenie błony śluzowej żołądka i zapobiega</p>

		<p>progresji do zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka. Nie ma jednak dowodów, że zmniejsza ryzyko raka żołądka (poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A).</p> <p>Korzystne, a u pacjentów z wrzodami trawiennymi w wywiadzie niezbędne, jest doprowadzenie do eradykacji H. Pylori przed rozpoczęciem terapii NLPZ. Jednakże sama eradykacja H. Pylori nie prowadzi do zmniejszenia częstości pojawiania się wrzodów żołądka i dwunastnicy u pacjentów już przyjmujących długoterminowo NLPZ. Tacy pacjenci wymagają zarówno leczenia z wykorzystaniem PPI, jak i terapii eradykacyjnej (poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A).</p> <p>Leczenie infekcji H. Pylori</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia PPI powinna zostać przerwana na 2 tygodnie przed wykonaniem testów laboratoryjnych (poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A) lub, jeśli to niemożliwe, należy wykonać testy serologiczne wykrywające przeciwciała klasy IgG (poziom dowodów 2b, stopień rekomendacji B). 2. Terapia trójlekowa złożona z klarytromycyny i PPI, która stanowi najbardziej uniwersalny schemat eradykacji zakażenia H. Pylori bez wcześniejszego określenia podatności na działanie leku powinna zostać zaprzestana na obszarach, na których oporność na klarytromycynę wynosi 15-20% (poziom dowodów 5, stopień rekomendacji D). 3. Stosowanie wysokich dawek PPI (podawanie leku dwa razy dziennie) zwiększa skuteczność terapii trójlekowej (poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A). 4. Przedłużenie stosowania terapii trójlekowej do 10-14 dni zwiększa skuteczność leczenia (eradykacji) o 5% i może być rozważone (poziom dowodów 1a, stopień rekomendacji A). 5. Terapie trójlekowe zawierające zarówno metronidazol (PPI-klarytromycyna-metronidazol), jak i amoksycylinę (PPI-klarytromycyna-amoksycylina) są równoważne (poziom dowodów 1a, stopień rekomendacji A). 6. Nie ma potrzeby dostosowania terapii opartej na PPI i klarytromycynie do pacjenta, z wyjątkiem dawkowania (poziom dowodów 5, stopień rekomendacji D). 7. Po niepowodzeniu leczenia opartego na kombinacji PPI i klarytromycyny zalecane są terapia poczwórna z bizmutem lub potrójna z lewofloksacyną (poziom dowodów 1a, stopień rekomendacji A). 8. Wytyczne zalecają zmiany w terapii na terenach z wysoką opornością na klarytromycynę lub u pacjentów z alergią na penicylinę. 9. W przypadku wrzodów dwunastnicy nieobciążonych komplikacjami przedłużanie terapii PPI nie jest zalecane po eradykacji H. Pylori (poziom dowodów 1a, stopień rekomendacji A). W przypadku wrzodów żołądka lub wrzodów dwunastnicy obciążonych komplikacjami rekomendowane jest wydłużenie terapii preparatami z PPI (poziom dowodów 1b, stopień rekomendacji A). 10. Wytyczne wspominają o opublikowanej subanalizie sugerującej, że ezomeprazol i rabeprazol jako PPI drugiej generacji mogą być skuteczniejsze od leków pierwszej generacji, zwłaszcza w przypadku stosowania wysokich dawek (np. 40 mg ezomeprazolu dwa razy dziennie).
Polska Populacja	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii	<p>Wytyczne są w dużej mierze oparte na wyżej przedstawionych wytycznych europejskich Maastricht IV/ Florence Consensus Report.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na obszarach z dużą opornością na klarytromycynę (przypadek Polski) jako pierwszorzędowe leczenie empiryczne

dorosłych	2014 ⁴⁰	<p>rekomenduje się poczwórną terapię z bizmutem. Jeżeli ten rodzaj leczenia jest nieosiągalny, poleca się terapię sekwencyjną bądź terapię poczwórną bez bizmutu.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Jako leczenie pierwszego wyboru wytyczne zalecają terapię potrójną bez klarytromycyny trwającą 10 dni (PPI, amoksycylina, metronidazol), terapię poczwórną z bizmutem trwającą 10-14 dni (PPI, cytrynian bizmutu, tetracyklina, metronidazol), terapię sekwencyjną trwającą 10 dni (PPI + amoksycylina w ciągu pierwszy 5 dni, następnie PPI + klarytromycyna + tynidazol lub metronidazol) lub terapię poczwórną bez bizmutu trwającą 14 dni (PPI, amoksycylina, klarytromycyna, tynidazol lub metronidazol). 3. Jako leczenie drugiego wyboru wytyczne zalecają terapię poczwórną z bizmutem, terapię sekwencyjną (obie terapie takie jak w przypadku leczenia pierwszego wyboru) albo terapię potrójną z lewofloksacyną trwającą 10 dni (PPI, amoksycylina, lewofloksacyna).
Stany Zjednoczone Populacja dorosłych	American College of Gastroenterology, 2007 ⁴¹	<ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów, którzy w ciągu 1-2 tygodni nie przyjmowali leków z PPI, oraz w ciągu 4 tygodni od endoskopii, szybki test ureazowy jest dokładnym i tanim środkiem pozwalającym na stwierdzenie zakażenia H. Pylori. 2. U pacjentów przyjmujących w nieodległym czasie PPI, antybiotyki, bizmut, badanie endoskopowe powinno obejmować biopsję trzonu i antrum żołądka. Można wykonać szybki test ureazowy, ale nie jest to konieczne. 3. W Stanach Zjednoczonych terapię pierwszoliniową w zakażeniu H. Pylori jest terapia trójlekowa oparta na klarytromycynie, złożona z PPI, klarytromycyny, amoksycyliny lub metronidazolu trwająca 14 dni lub terapia poczwórną złożoną z preparatów PPI lub H₂RAs, bizmutu, metronidazolu i tetracykliny trwająca 10-14 dni. 4. Terapia sekwencyjna złożona z PPI i amoksycyliny przez 5 dni, po której podawane są PPI, klarytromycyna i tynidazol przez kolejnych 5 dni może stanowić alternatywę dla opartej na klarytromycynie terapii potrójnej lub terapii poczwórnej z bizmutem. Terapia taka musi przejść walidację w Stanach Zjednoczonych zanim będzie mogła być rekomendowana jako terapia pierwszej linii. 5. W przypadku uporczywych infekcji opornych na leczenie wśród akceptowalnych terapii ratujących (ang. <i>salvage therapy</i>) wymienia się terapię poczwórną opartą na bizmucie trwającą od 7 do 14 dni oraz terapię potrójną opartą na lewofloksacynie (terapia ta także wymaga walidacji w Stanach Zjednoczonych). W skład obu tych terapii wchodzi preparaty z PPI.
Europa, Stany Zjednoczone Populacja pediatryczna	NASPGHAN, ESPGHAN 2011 ⁴²	<ol style="list-style-type: none"> 1. Strategia „testuj i lecz” nie jest zalecana w populacji pediatrycznej. 2. Wytyczne zalecają oczekiwanie co najmniej 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia PPI oraz 4 tygodni po zaprzestaniu leczenia antybiotykami przed wykonaniem testów diagnostycznych (zarówno biopsji, jak i testów nieinwazyjnych). 3. W przypadku współistnienia choroby wrzodowej i zakażenia H. Pylori zalecana jest eradykacja mikroorganizmu. 4. W przypadku, gdy nie stwierdzono choroby wrzodowej można rozważyć eradykację H. Pylori (gdy obecność stwierdzono w oparciu o biopsję). 5. Jako leczenie pierwszego wyboru zaleca się terapię potrójną złożoną z PPI + amoksycyliny + klarytromycyny lub imidazolu (metronidazolu) albo soli bizmutowych + amoksycyliny + imidazolu (metronidazolu). Rekomendowana jest także terapia sekwencyjna. Dawki dostosowywane są do wagi pacjenta.

		<ol style="list-style-type: none"> 6. Terapia potrójna powinna trwać od 7 do 14 dni, przy czym należy wziąć pod uwagę koszty, możliwość/chęć dostosowania się do wymagań terapii oraz możliwe efekty uboczne. 7. Po 4-8 tygodniach od zakończenia terapii zaleca się przeprowadzenie nieinwazyjnych testów potwierdzających skuteczność terapii. 8. W przypadku niepowodzenia terapii zalecane są panendoskopia wraz z testami na wrażliwość na inne antybiotyki, o ile nie zostały przeprowadzone wcześniej, test wrażliwości na klarytromycynę, modyfikacja terapii poprzez dodanie antybiotyku, stosowanie innych antybiotyków, dodanie bizmutu lub zwiększenie dawki lub czasu trwania terapii.
Polska Populacja pediatryczna	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii 2014 ⁴³	<p>Wytyczne zostały opracowane na podstawie wytycznych Europejskiego i Północnoamerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN, NASPGHAN) i uwzględniają specyfikę polską.</p> <p>W związku z trudnościami w przeprowadzeniu badania wrażliwości bakterii na antybiotyki zwykle stosuje się terapię empiryczną. W leczeniu pierwszego wyboru stosuje się amoksycylinę + klarytromycynę lub metronidazol PPI lub sole bizmutu + amoksycylinę + metronidazol + PPI lub terapię sekwencyjną (jeśli nie ma oporności na klarytromycynę). Czas trwania kuracji wynosi 7–14 dni. Badanie skuteczności eradykacji wiarygodnymi testami nieinwazyjnymi przeprowadza się w okresie 4–8 tygodni po zakończeniu leczenia.</p> <p>Dawkowanie leków u dzieci:</p> <p>PPI: 1–2 mg/kg/d</p> <p>Amoksycylina: 50 mg/kg/d, maksymalnie 2000 mg/d</p> <p>Klarytromycyna: 20 mg/kg/d, maksymalnie 1000 mg/d</p> <p>Metronidazol: 20 mg/kg/d, maksymalnie 1000 mg/d</p> <p>Bizmut (salicylan lub cytrynian): 8 mg/kg/d</p>
Wielka Brytania	NICE ³⁸	<p>Należy wprowadzić terapię eradykacyjną H. Pylori u pacjentów, u których uzyskano pozytywny wynik testu na H. Pylori i którzy mają chorobę wrzodową.</p> <p>W przypadku pacjentów stosujących NLPZ, u których zdiagnozowano wrzody trawienne, należy zaprzestać stosowania NLPZ, jeśli jest to możliwe. Należy wprowadzić terapię PPI w pełnych dawkach lub antagonistami receptora H₂ przez 8 tygodni i jeśli H. Pylori jest nadal obecny, należy następnie wdrożyć leczenie mające na celu eradykację.</p> <p>U pacjentów z wrzodami żołądka i H. Pylori należy powtórzyć endoskopię 6 do 8 tygodni po rozpoczęciu terapii, w zależności od wielkości zmian.</p> <p>U pacjentów z wrzodami żołądka i H. Pylori należy powtórzyć test na obecność H. Pylori 6 do 8 tygodni po rozpoczęciu terapii, w zależności od wielkości zmian.</p> <p>Jeśli objawy wracają po początkowej terapii, należy podawać PPI w najniższej dawce niezbędnej do kontroli objawów. Należy rozważyć podawanie leku na żądanie.</p> <p>Należy rozważyć podawanie antagonistów receptora H₂ w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na PPI.</p> <p>Terapia eradykacyjna H. Pylori</p> <p><u>Leczenie pierwszego wyboru:</u></p>

- 7-dniowa terapia trójlekowa (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej,
 - amoksycylina,
 - klarytromycyna albo metronidazol

Należy wybrać schemat leczenia o najniższym koszcie i uwzględnić wcześniejszą ekspozycję na klarytromycynę lub metronidazol.

- 7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej,
 - klarytromycyna,
 - metronidazol.
- 7-dniowa terapia czterolekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę oraz dłuższą niż 7 dni ekspozycją na klarytromycynę (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej,
 - bizmut,
 - metronidazol,
 - tetracyklina.

Należy omówić z pacjentem kwestię przestrzegania leczenia i podkreślić jego znaczenie.

Leczenie drugiego wyboru:

- 7-dniowa terapia trójlekowa przeznaczona dla chorych, u których wciąż występują objawy mimo ukończonej terapii pierwszego wyboru (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej;
 - amoksycylina,
 - klarytromycyna albo metronidazol (wybierana substancja, która nie była stosowana w pierwszej linii leczenia).
- 7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów po 7-dniowej ekspozycji na klarytromycynę i metronidazol (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej,
 - amoksycyklina,
 - chinolony lub tetracyklina (należy wybrać substancję o niższym koszcie dawki).
- 7-dniowa terapia trójlekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę, którzy nie stosowali wcześniej chinolonów (2 razy na dobę):
 - PPI w dawce standardowej,
 - metronidazol,
 - lewofloksacyna.
- 7-dniowa terapia czterolekowa dla pacjentów z alergią na penicylinę, którzy stosowali wcześniej chinolony (2 razy

na dobę):	<ul style="list-style-type: none"> ○ PPI w dawce standardowej, ○ bizmut, ○ metronidazol, ○ tetracyklina. <p>Należy zasięgnąć porady gastroenterologa, jeżeli leczenie drugiego wyboru nie zakończy się eradykacją zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i>.</p>
-----------	---

1.1.6.2.3 Wytyczne kliniczne dotyczące pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	American College of Gastroenterology ⁴⁴ 2009	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci wymagający leczenia NLPZ charakteryzujący się dużym ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego (np. wcześniejsze krwawienie z wrzodów lub jednoczesne występowanie kilku czynników ryzyka) powinni przyjmować terapię alternatywną, lub, jeżeli leczenie przeciwzapalne jest absolutnie niezbędne, powinni przyjmować inhibitory COX-2 lub uzupełniać terapię mizoprostolem lub preparatami zawierającymi PPI w wysokich dawkach (poziom dowodów 1, siła rekomendacji B). 2. Pacjenci ze średnim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego powinni być leczeni inhibitorami COX-2 lub tradycyjnymi niselektywnymi NLPZ, przy czym ta ostatnia terapia powinna być uzupełniona mizoprostolem lub preparatami zawierającymi PPI (poziom dowodów 1, siła rekomendacji B). 3. Pacjenci z niskim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego (brak czynników ryzyka) mogą być leczeni niselektywnymi NLPZ (poziom dowodów 1, siła rekomendacji A). 4. Pacjenci, u których zalecane są przeciwzapalne leki przeciwbólowe i którzy dodatkowo muszą przyjmować niskie dawki aspiryny w ramach leczenia sercowo-naczyniowego mogą być leczeni przy pomocy naproksenu, przy jednoczesnym podawaniu mizoprostolu lub PPI (poziom dowodów 2, siła rekomendacji C). 5. Pacjenci ze średnim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinni być leczeni naproksenem przy jednoczesnym podawaniu mizoprostolu lub PPI. Pacjenci z wysokim ryzykiem uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie powinni przyjmować NLPZ ani inhibitorów COX-2. Zalecana jest terapia alternatywna (poziom dowodów 2, siła rekomendacji C).
Stany Zjednoczone	ACCF/ACG/AHA ⁴⁵ 2008	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia gastroprotekcjna jest zalecana u pacjentów z grupy ryzyka przyjmujących NLPZ, w tym inhibitory COX-2 i dawki OTC tradycyjnych NLPZ, w połączeniu z dawkami kardiologicznymi aspiryny, w związku faktem, że leki te

		<p>istotnie zwiększają ryzyko powikłań choroby wrzodowej.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Stosowanie niskich dawek aspiryny w profilaktyce chorób serca związane jest z od 2 do 4 razy większym ryzykiem zdarzeń [niepożądanych] w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Ryzyko takie rośnie wraz ze wzrostem dawek aspiryny. 3. W przypadku terapii złożonej z kombinacji aspiryny i środków przeciwkrzepliwych obserwuje się zwiększone ryzyko krwawień zewnątrzczaszkowych, w tym część z górnej części przewodu pokarmowego. W związku z tym terapia taka może być prowadzona jedynie przy określonych wskazaniach, zaleca się także jednoczesne podawanie preparatów z PPI. 4. Zastępowanie aspiryny kłopidogrelem w celu zmniejszenia nawracających krwawień z wrzodów nie jest uzasadnione, ponieważ rozwiązanie takie daje gorsze efekty niż dołączenie do aspiryny PPI. 5. Preparaty zawierające PPI są preferowane w leczeniu i profilaktyce uszkodzeń przewodu pokarmowego.
Międzynarodowe	<p>First International Working Party on GI and CV Effects of NSAIDs and Anti-platelet Agents⁴⁶ 2008</p>	<p>U pacjentów wymagających regularnego leczenia z wykorzystaniem NLPZ zaleca się ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest ono wysokie preferowanym lekiem jest naproksen. W następnym kroku ocenia się ryzyko uszkodzeń przewodu pokarmowego, gdy jest ono: <ul style="list-style-type: none"> ○ wysokie – należy unikać NLPZ, gdy jest to niemożliwe należy podać naproksen + PPI lub mizoprostol; ○ średnie – należy do naproksenu dodać PPI lub mizoprostol, jeśli pacjent bierze jednocześnie aspirynę, jeśli nie można podawać jedynie naproksenu; • jest ono przeciętne można podawać dowolny NLPZ, przy czym jeśli ryzyko uszkodzeń przewodu pokarmowego jest: <ul style="list-style-type: none"> ○ wysokie – podaje się nioselektywne NLPZ i PPI lub mizoprostol albo inhibitory COX-2 i PPI lub mizoprostol; ○ przeciętne – podaje się jedynie nioselektywne NLPZ.
Kanada	<p>The Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group⁴⁷ 2008</p>	<p>W przypadku wysokiego ryzyka uszkodzeń przewodu pokarmowego i niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unikać NLPZ. o ile to możliwe; • jeśli NLPZ są konieczne, to gdy większe jest ryzyko sercowo-naczyniowe zaleca się naproksen + PPI, zaś jeśli większe ryzyko związane jest z uszkodzeniem przewodu pokarmowego zaleca się inhibitory COX-2 + PPI. <p>W przypadku wysokiego ryzyka uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (pacjenci przyjmują aspirynę):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie inhibitorów COX-2 samodzielnie lub podawanie tradycyjnych NLPZ wraz z PPI. W przypadku, gdy ryzyko uszkodzeń przewodu pokarmowego jest bardzo wysokie zaleca się stosowanie inhibitorów COX-2 wraz z PPI. <p>W przypadku niskiego ryzyka uszkodzeń przewodu pokarmowego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (pacjenci przyjmują aspirynę) zaleca się podawanie naproksenu i PPI. Przy niskim ryzyku sercowo-naczyniowym można podawać</p>

Polska	Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii ³⁵ 2009	<p>tradycyjne NLPZ bez żadnych osłon.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibitory pompy protonowej w dawce standardowej lub podtrzymującej (połowa dawki standardowej) zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego u osób długotrwale leczonych NLPZ. 2. U osób planujących leczenie NLPZ postępowaniem z wyboru jest profilaktyczne stosowanie PPI, szczególnie u osób z dużym ryzykiem powikłań równocześnie przyjmujących aspirynę ze względów kardiologicznych. 3. Inhibitory pompy protonowej są skuteczne we wtórnej prewencji powikłań wrzodowych u osób długotrwale leczonych kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami z grupy NLPZ. 4. W przypadku planowanego leczenia NLPZ przy małym ryzyku powikłań zalecany jest nioselektywny NLPZ lub kokszyb, a w przypadku dyspepsji dodatkowo PPI (ewentualnie H₂RA). Przy dużym ryzyku powikłań i dodatkowo zalecane jest podawanie PPI (lub H₂RA) oraz kwasu acetylosalicylowego i koksybu. Gdy dużemu ryzyku powikłań z przewodu pokarmowego towarzyszy małe ryzyko kardiologiczne zalecany jest kokszyb, jeśli jednocześnie obserwowana jest dyspepsja dodatkowo zaleca się PPI (lub H₂RA). 5. Przy planowanym leczeniu kwasem acetylosalicylowym przy dużym ryzyku powikłań lub przy niewielkim ryzyku powikłań, ale z istniejącą dyspepsją zaleca się dodatkowo podawanie PPI (lub H₂RA). W tym drugim przypadku także stosowanie tabletek dojelitowych). 6. Poszczególne PPI wykazują podobny efekt kliniczny i mogą być stosowane zamiennie w codziennej praktyce.
Wielka Brytania Populacja dorosłych	NICE ³⁸	<p>W przypadku pacjentów stosujących NLPZ, u których zdiagnozowano wrzody trawienne, należy zaprzestać stosowania NLPZ, jeśli jest to możliwe. Należy wprowadzić terapię PPI w pełnych dawkach lub antagonistami receptora H₂ przez 8 tygodni i jeśli H. Pylori jest nadal obecny, należy następnie wdrożyć leczenie mające na celu eradykację.</p> <p>ograniczonym wymiarze – na żądanie. Należy rozważyć redukcję dawki lub zastąpić NLPZ paracetamolem.</p> <p>Należy podawać PPI w pełnych dawkach lub antagonistów receptora H₂ przez 4 lub 8 tygodni u pacjentów, którzy mieli negatywne wyniki testu na H. Pylori i którzy nie przyjmują NLPZ.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy kontynuują stosowanie NLPZ po wyleczeniu wrzodu trawiennego należy omówić potencjalne szkody wynikające z terapii NLPZ. Należy weryfikować potrzebę stosowania NLPZ regularnie (co najmniej co 6 miesięcy i zaoferować stosowanie innych leków przeciwbólowych lub ibuprofenu w niskich dawkach (1,2 g dziennie).</p> <p>U osób o wysokim ryzyku (wcześniejsze owrzodzenie) i u których kontynuacja NLPZ jest niezbędna, należy wdrożyć gastroprotekcję lub rozważyć zamianę na COX-2.</p> <p>U osób z niezagojonym owrzodzeniem należy wykluczyć nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, nowotwór złośliwy, brak wykrycia H. Pylori, nieumyślne użycie NLPZ, innych leków wywołujących wrzody i rzadkie przyczyny, takie jak zespół Zollingera-Ellisona i chorobę Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Jeśli objawy wracają po początkowej terapii, należy podawać PPI w najniższej dawce niezbędnej do kontroli objawów. Należy rozważyć podawanie leku na żądanie.</p> <p>Należy rozważyć podawanie antagonistów receptora H₂ w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na PPI.</p>

1.1.6.2.5 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Zollingera–Ellisona

Tabela 8. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Zollingera–Ellisona.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Międzynarodowe	ENETS (Europe Neuroendocrine Tumour Society) ⁴⁸ 2012	Wytyczne zalecają wycięcie guza (za wyjątkiem sytuacji, w których są przeciwwskazania do takiego zabiegu) oraz terapię prowadzoną z wykorzystaniem inhibitorów pompy protonowej ze względu na nadmierne wydzielanie hormonu (gastryny).

1.1.6.3 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

1.1.6.3.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

1.1.1.4.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Esomeprazol był przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie: w 2011 r. (ocena preparatu Emanera^{®49}) oraz 2008 r. (produkt Nexium[®], informację o tym można znaleźć w Uchwale Rady 16/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r.⁴ oraz Protokole z posiedzenia 06/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 5 maja 2008 r. w Warszawie, w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych⁵⁰).

Tabela 9. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
W sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku „Emanera (esomeprazolu)”, wskazanie: choroba refluksowa przełyku, eradykacja H. Pylori w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 35/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.	<u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Emanera (esomeprazolum)”, wskazanie: choroba refluksowa przełyku: leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacja Helicobacter Pylori (Hp) w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym: leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem Hp, zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem Hp, na takich samych zasadach jak pozostałe inhibitory pompy protonowej.	Brak stanowiska Prezesa Agencji.

<p>w sprawie finansowaniaesomeprazolu (Nexium®)</p>	<p>Uchwała 16/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r. w sprawie finansowania esomeprazolu (Nexium®)⁴</p>	<p>Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia umieszczenieesomeprazolu na liście leków refundowanych z odpłatnością 30% z dopłatą pacjenta do limitu takiego samego jak w przypadku pozostałych inhibitorów pompy protonowej. <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna (tj. skuteczność i bezpieczeństwo)esomeprazolu jest podobna do efektywności pozostałych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI). Pozaesomeprazolem aktualnie w Polsce dostępne są 3 inne leki z tej grupy –omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol. Pod względem patofizjologicznymesomeprazol działa analogicznie do pozostałych PPI. Omeprazol stanowi mieszaninę racemiczną, podczas gdyesomeprazol to wyłącznie S-enancjomeromeprazolu. Stereoselektywny metabolizm sprawia, żeesomeprazol jest metabolizowany wolniej i po podaniu takich samych dawek uzyskuje wyższe stężenie aktywnej formy w osoczu niżomeprazol. Jednak nie wykazano, aby poszczególne PPI różniły się zasadniczo w swojej skuteczności w większości wskazań klinicznych, w których były testowane.</p>	<p>Brak stanowiska Prezesa Agencji.</p>
---	--	--	---

1.1.1.4.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W 2013 r. Agencja wydała opinię dotyczące finansowania produktów leczniczych zawierających lanzoprazol, omeprazol oraz pantoprazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.⁵¹ Opinie te oparto na Opinii Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²⁰ Nie odnaleziono innych dokumentów określających stanowisko AOTM w sprawie finansowania inhibitorów pompy protonowej (lanzoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu).

Tabela 10. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
W sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną lansoprazol w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Opinia Rady Przejrzystości nr 404/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: lansoprazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. <u>Uzasadnienie:</u> Pomimo braku dowodów naukowych i rekomendacji towarzystw naukowych, lansoprazol jest obecnie stosowany w Polsce w chorobie refluksowej, chorobie wrzodowej i zapaleniu błony śluzowej żołądka u dzieci poniżej 2 roku życia. Małe jest prawdopodobieństwo przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych lansoprazolu w tej grupie wiekowej, więc zasadne jest zaakceptowanie refundacji leku w ww. wskazaniach.	Brak stanowiska Prezesa Agencji.
W sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: omeprazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Opinia Rady Przejrzystości nr 413/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających omeprazolom w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. <u>Uzasadnienie:</u> Produkty lecznicze zawierające omeprazolom są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.	Brak stanowiska Prezesa Agencji.
W sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: pantoprazolum w zakresie wskazań do stosowania lub	Opinia Rady Przejrzystości nr 414/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających pantoprazolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, albo sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. zapalenie błony śluzowej żołądka – u dzieci do 2 roku życia. <u>Uzasadnienie:</u> Produkty lecznicze zawierające	Brak stanowiska Prezesa Agencji.

dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL

pantoprazolum są bezpieczne, mają istotne, poparte dowodami naukowymi, znaczenie w leczeniu dzieci do lat dwóch w następujących wskazaniach pozarejestrowych: choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, owrzodzenia dwunastnicy oraz stany zapalne i owrzodzenia żołądka – u dzieci do 2 roku życia.

1.1.6.3.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania ezomeprazolu w zarejestrowanych wskazaniach:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Na stronie All Wales Medicines Strategy Group odnaleziono dokument zalecający, by nie podawać jednocześnie ezomeprazolu lub omeprazolu z klopidogrelem, oraz stwierdzenie, że nowsze PPI (ezomeprazol i rabeprazol) mają podobną skuteczność kliniczną do starszych leków, ale są droższe i dlatego nie powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia.⁵²

Na stronie szkockiego Scottish Medicines Consortium (SMC) odnaleziono rekomendacje dotyczące leku Nexium (esomeprazol) w zakresie: leczenia choroby refluksowej przełyku (leczenie nadżerek i objawowe) u dzieci w wieku od 1 do 11 lat (rekomendacja ograniczona, lek może być podawany tylko pacjentom, u których zarejestrowane dawki preparatów generycznych okazały się być nieskuteczne, rekomendacja dotyczy ezomeprazolu w granulkach do rozpuszczania w wodzie),⁵³ leczenia choroby refluksowej (leczenie nadżerek, objawowe i podtrzymujące) u pacjentów w wieku od 12

do 17 lat (rekomendacja ograniczona, lek może być podawany tylko pacjentom, u których maksymalne zarejestrowane dawki preparatów generycznych okazały się być nieskuteczne)⁵⁴ oraz leczenia zespołu Zollingera-Ellisona (esomeprazol został zaakceptowany, choć podkreślono, że inne PPI są tańsze)⁵⁵. SMC nie rekomenduje stosowania Nexium (esomeprazolu) w celu leczenia ani prewencji wrzodów żołądka lub dwunastnicy powstałych u pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ, ze względu na brak porównań z innymi PPI oraz niewykazanie korzyści ekonomicznej ze stosowania tego leku.^{56,57}

Na stronie francuskiej Haute Autorité de Santé (HAS) odnaleziono pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji produktu INEXIUM (esomeprazol w granulkach do rozpuszczania w wodzie), w zakresie leczenia choroby refluksowej przełyku u dzieci w wieku od 1 do 11 lat.⁵⁸

Na stronie niemieckiego Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) odnaleziono opinię, że stosowanie niskich dawek ASA w połączeniu z PPI (esomeprazolem) daje więcej korzyści klinicznych niż podawanie kłopidogrelu w monoterapii u pacjentów przyjmujących ASA z historią krwawień z przewodu pokarmowego.⁵⁹

Na stronie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) odnaleziono rekomendację dotyczącą unikania jednoczesnego podawania pacjentom kłopidogrelu i esomeprazolu, z powodu zmniejszania przez ten drugi lek właściwości przeciwplatekcyjnej kłopidogrelu. Rekomendacja pochodziła z 2009 r.⁶⁰

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie URPL.

1.2.1 Helides® (esomeprazol)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Esomeprazol (w postaci esomeprazolu magnezowego dwuwodnego)
Opatentowana nazwa handlowa	Helides®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory pompy protonowej (A02B C05)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zentiva k.s. U kabelovny 130 Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska
Data dopuszczenia do obrotu w UE	18 luty 2011 r.

Postać farmaceutyczna

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem "20 mg". Kapsułka zawiera kuliste peletki w kolorze białawym do szarego.

Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, żółtym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem "40 mg". Kapsułka zawiera kuliste peletki w kolorze białawym do szarego.

Każda kapsułka zawiera ezomeprazol (w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Wskazania do stosowania

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia Helicobacter Pylori, jak również

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem Helicobacter Pylori oraz
- w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem Helicobacter Pylori.

Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

- leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
- zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Zespół Zollingera–Ellisona.

Młodzież w wieku od 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter Pylori*.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i w wyniku szczególnego mechanizmu działania zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Właściwości farmakodynamiczne obu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Miejsce i mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie i jest przekształcana do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku w świetle kanalików komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność H⁺K⁺-ATP-azy - enzymu pompy protonowej, hamując w ten sposób podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Kapsułki należy połykać w całości i popijać płynem. Nie należy ich żuć ani kruszyć.

W razie trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i rozpuścić jej zawartość w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy rozpuszczać zawartości kapsułek w żadnym innym płynie, ponieważ otoczka zabezpieczająca zawartość przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Roztwór z widocznymi granulkami należy wymieszać i wypić od razu lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie należy napełnić szklankę wodą do połowy, zamieszać i wypić. Nie należy żuć ani kruszyć granulek.

Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, zawartość kapsułki można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik do żołądka. Przed podaniem należy upewnić się, czy do podania leku została wybrana właściwa strzykawka i zgłębnik.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- *leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku*

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.

U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku, lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.

- *długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*

20 mg raz na dobę.

- *leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)*

20 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie występuje zapalenie przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustąpiły po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u których istnieje ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy, nie zaleca się kontrolowania przebiegu choroby poprzez doraźne stosowanie leku.

Dorośli

W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*, jak również:

- *leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter Pylori* oraz*
- *zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *Helicobacter Pylori**

20 mg produktu Helides z 1000 mg amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny, każdy dwa razy na dobę przez 7 dni.

Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

- *Leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych:*

Zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni.

- *Zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, związanej z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka:*

20 mg raz na dobę.

Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Zespół Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa produktu Helides to 40 mg dwa razy na dobę. Następnie dawkę należy ustalać indywidualnie i kontynuować leczenie do ustąpienia objawów klinicznych. Z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów dawki dobowe od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Młodzież w wieku od 12 lat**Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter Pylori***

Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale niekiedy do 14 dni) oraz właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno przebiegać pod kontrolą specjalisty.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała	Dawkowanie
30 – 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Helides 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień
>40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Helides 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu Helides nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowywania dawki. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować ostrożność podczas stosowania w tej grupie chorych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dobową dawką produktu Helides wynosi 20 mg i nie należy jej przekraczać.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

1.3 Komparatory

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Helides®, uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru. Opisy poszczególnych komparatorów powstały w oparciu o ChPL dostępne na stronie URPL dla refundowanych w Polsce leków. W przypadku omeprazolu wykorzystano ChPL preparatu Heligen, pantoprazolu – Panrazol, lanzoprazolu – Lanbax.

1.2.1 Uzasadnienie doboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 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, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną.

Obecnie refundowane są w Polsce 3 technologie opcjonalne – doustne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, należące do grupy inhibitorów pomp protonowych (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol), mające wskazania zbliżone do tych, jakie są zarejestrowane w ChPL leku Helides (wyjątek stanowi wskazanie związane z długotrwałym leczeniem po terapii dożylniej, które nie ma odpowiednika wśród innych PPI; tabelę z zestawieniem wskazań przedstawiono w podrozdziale 1.3.2). Inhibitory pompy protonowej są najskuteczniejszymi lekami i stanowią leki pierwszego wyboru. H₂-blokery oraz również należą do grupy leków hamujących wydzielanie kwasu solnego,

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

jednak nie powinny być wykorzystane jako technologia opcjonalna, ze względu na fakt, iż uważa się, że wykazują mniejszą skuteczność niż PPI. Antacida nie powinny być wykorzystane jako technologia opcjonalna, gdyż oparte są na innym mechanizmie działania (neutralizują chemicznie kwas solny w żołądku).

1.3.2 Inhibitory pompy protonowej (PPI)

Pompa protonowa odpowiedzialna jest za końcową fazę wytwarzania kwasu solnego przez komórki okładzinowe. Jej inhibicja przez PPI prowadzi do zahamowania zarówno podstawowego jak i stymulowanego różnymi bodźcami wytwarzania kwasu solnego. Obecnie zarejestrowanych jest 5 PPI: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol i ezomeprazol, z których 3 pierwsze są w Polsce refundowane.⁶¹

Poniższa tabela przedstawia wskazania do stosowania refundowanych w Polsce preparatów oraz ezomeprazolu. Wskazania zapisano dokładnie tak, jak zostały sformułowane w ChPL. W przypadku, gdy dane wskazanie nie zostało zarejestrowane wstawiano znak „-”. Wyjątek stanowi kolumna dotycząca lanzoprazolu, w której przy populacji pediatrycznej wstawiono cytat z ChPL.

Tabela 11. Zestawień wskazań refundowanych w Polsce PPI oraz ezomeprazolu.

	Wskazanie ogólne	Ezomeprazol (Helides®)	Pantoprazol (Panrazol®)	Lanzoprazol (Lanbax®)	Omeprazol (Heligen®)
Populacja dorosłych	Choroba refluksowa przełyku (GERD)	Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	Refluksowe zapalenie przełyku	Leczenie refluksowego zapalenia przełyku	Leczenie refluksowego zapalenia przełyku
		Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku	Zapobieganie refluksowemu zapaleniu przełyku	Leczenie podtrzymujące refluksowego zapalenia przełyku w celu zapobiegania nawrotom
		Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)	Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
	Zakażenie H. Pylori, choroba wrzodowa	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia H. Pylori	Eradykacja H. Pylori w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów zakażonych H. Pylori, z towarzyszącym owrzodzeniem	Eradykacja zakażenia H. Pylori w leczeniu skojarzonym z odpowiednią antybiotykoterapią w leczeniu choroby wrzodowej związanej z zakażeniem H. Pylori	W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami stosowanymi w celu eradykacji H. Pylori u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi
		W leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem H. Pylori	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka	Leczenie owrzodzeń dwunastnicy i żołądka
		W zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem H. Pylori	-	Preparat Lantrea*: eradykacja bakterii H. Pylori w połączeniu z odpowiednią antybiotykoterapią oraz zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem H. Pylori	Zapobieganie nawrotom owrzodzeń żołądka i dwunastnicy
	Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)	Leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	Leczenie łagodnych wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów wymagających ciągłego leczenia NLPZ	Leczenia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ
		Zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy	Zapobieganie występowaniu owrzodzeń przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem niselektywnych	Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów należących do grupy ryzyka	W celu zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy powstającym w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ

* Nierefundowany w Polsce.

		ryzyka	NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka, którzy wymagają stałego leczenia NLPZ	i wymagających ciągłego leczenia	
	Leczenie po terapii dożylniej	Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych			
	Zespół Zollingera-Ellisona	Zespół Zollingera-Ellisona	Zespół Zollingera-Ellisona (oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu)	Zespół Zollingera-Ellisona	Zespół Zollingera-Ellisona
Populacja pediatryczna	Choroba refluksowa przełyku (GERD)	leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	Refluksowe zapalenie przełyku		Leczenie refluksowego zapalenia przełyku (od 1 roku i masie pow. 10 kg)
		długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	Preparat Lanbax nie jest zalecany u dzieci ze względu na brak wystarczających danych klinicznych. Należy unikać stosowania leku u dzieci poniżej pierwszego roku życia, ponieważ dostępne badania nie wykazały skuteczności leczenia choroby refluksowej przełyku w tej grupie wiekowej	
		leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)	Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku		Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądka w chorobie refluksowej przełyku (od 1 roku i pow. 10 kg)
	Zakażenie H. Pylori, choroba wrzodowa	W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem H. Pylori			w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w leczeniu owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego obecnością H. Pylori (od 4 roku życia)

1.2.3 Omeprazol

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Omeprazol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory pompy protonowej (A02BC01)

Omeprazol w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 2.0, Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie). Limit w grupie wyznacza preparat Helicid 20 (EAN: 5909990422654) i limit ten wynosi 50,92 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów omeprazolu wynosi 50% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów omeprazolu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014).⁶²

Tabela 12. Sposób i poziom finansowania preparatów omeprazolu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990068401	8,96	7,92	50%	5
Agastin, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990068425	13,2	13,2	50%	6,6
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	14 kaps. (pojem.)	5909990880218	13,24	7,92	50%	9,28
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	28 kaps. (pojem.)	5909990880225	21,71	15,84	50%	13,79
Bioprazol, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 kaps.	5909991140779	27,29	27,29	50%	13,65
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	14 szt.	5909990420520	16,03	7,92	50%	12,07
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	28 kaps.	5909990420537	22,27	15,84	50%	14,35
Gasec - 20 Gastrocaps, kaps., 20 mg	56 kaps.	5909990420544	35,92	31,68	50%	20,08
Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps.	5909990077656	10,14	7,92	50%	6,18
Goprazol 20mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990077663	14,58	14,58	50%	7,29
Helicid 10, kaps., 10 mg	14 kaps.	5909990877317	10,38	3,96	50%	8,4
Helicid 10, kaps., 10 mg	28 kaps.	5909990877324	19,81	7,92	50%	15,85
Helicid 20, kaps., 20 mg	14 kaps. (but.)	5909990420612	18,35	7,92	50%	14,39
Helicid 20, kaps., 20 mg	28 kaps. (but.)	5909990420629	22,51	15,84	50%	14,59
Helicid 20, kaps., 20 mg	90 kaps. (but.)	5909990422654	50,92	50,92	50%	25,46
Helicid 20, kaps. dojel., 20 mg	28 kaps.	5909997014852	21,14	15,84	50%	13,22
Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990921324	30,93	30,93	50%	15,47
Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 tabl.	5909990889600	15,35	15,35	50%	7,68
Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 tabl.	5909990891351	28,89	28,89	50%	14,45
Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909991100926	14,63	14,63	50%	7,32
Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990920747	14	14	50%	7
Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	5909990668779	14,39	14,39	50%	7,2
Omeprazolium 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	14 kaps.	5909990659449	10,12	7,92	50%	6,16

Omeprazolium 123ratio, Tulzol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990659456	15,34	15,34	50%	7,67
Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990613205	21,99	15,84	50%	14,07
Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg	56 kaps. (8 blist.po 7 szt.)	5909990615230	38,19	31,68	50%	22,35
Ortanol 20 Plus, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909997231129	17,4	15,84	50%	9,48
Ortanol 40 Plus, kaps., 40 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990613359	38,19	31,68	50%	22,35
Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990772667	28,4	15,84	50%	20,48
Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990077731	42,44	31,68	50%	26,6
Prazol, kaps., 20 mg	14 kaps.	5909990772919	14,61	7,92	50%	10,65
Prazol, kaps., 20 mg	7 kaps.	5909990772926	7,78	3,96	50%	5,8
Prazol, kaps., 20 mg	28 kaps.	5909990772933	19,61	15,84	50%	11,69
Progastim, kaps. dojel., 20 mg	28 kaps. (but.)	5909990635450	16,04	15,84	50%	8,12
Ultop, kaps. dojel. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990796205	11,54	7,92	50%	7,58
Ultop, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990796298	17,4	15,84	50%	9,48
Ultop, kaps. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909990796359	31,61	31,61	50%	15,81
Ultop, kaps. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990796533	31,61	31,61	50%	15,81

Postać farmaceutyczna

Kapsułki dojelitowe, twarde.

Kapsułka 20 mg/40 mg.

Wskazania do stosowania

Omeprazol jest wskazany u dorosłych i dzieci powyżej 1 roku życia i masie ciała powyżej 10 kg.

Dorośli:

- do leczenia owrzodzeń dwunastnicy;
- do zapobiegania nawrotom owrzodzeń dwunastnicy;
- do leczenia owrzodzeń żołądka;
- do zapobiegania nawrotom owrzodzeń żołądka;
- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami stosowanymi w celu eradykacji *Helicobacter Pylori* u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi;
- do leczenia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- w celu zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy powstającym w wyniku stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z grup ryzyka;
- do leczenia refluksowego zapalenia przełyku;
- do leczenia podtrzymującego refluksowego zapalenia przełyku w celu zapobiegania nawrotom;
- do objawowego leczenia choroby refluksowej przełyku;
- do leczenia zespołu Zollingera i Ellisona.

Dzieci i młodzież

Dzieci powyżej 1 roku życia i o masie ciała ≥ 10 kg

- do leczenia refluksowego zapalenia przełyku;
- do objawowego leczenia zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku.

Dzieci i młodzież powyżej 4 lat

- w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w leczeniu owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego obecnością *H. Pylori*.

Mechanizm działania

Omeprazol jest racemiczną mieszaniną dwóch czynnych enancjomerów. Zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez bardzo swoisty mechanizm działania. Jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działa szybko i zapewnia odwracalne zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy dawkowaniu raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą i jest gromadzony oraz przekształcany w postać aktywną w kwaśnym środowisku kanalików wewnątrzkomórkowych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje K^+/H^+ ATP-azę czyli pompę protonową. Ten wpływ na końcowy etap procesu powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia skuteczne hamowanie zarówno podstawowego, jak i indukowanego wydzielania żołądkowego, bez względu na rodzaj bodźca.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Leczenie owrzodzeń dwunastnicy

Zalecana dawka u pacjentów z czynną chorobą wrzodową dwunastnicy to 20 mg omeprazolu jeden raz na dobę. U większości pacjentów zagojenie następuje w ciągu 2 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu następnych dwóch tygodni. U pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oporną na leczenie, stosuje się omeprazol w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie zwykle osiąga się w ciągu czterech tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzeń dwunastnicy

W celu zapobiegania nawrotom owrzodzenia dwunastnicy u pacjentów bez zakażenia *H. Pylori* lub u pacjentów, u których nie jest możliwa eradykacja *H. Pylori*, zaleca się omeprazol w dawce 20 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 10 mg. W razie niepowodzenia terapii, dawkę można zwiększyć do 40 mg.

Leczenie owrzodzeń żołądka

Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów zagojenie następuje w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu kolejnych czterech tygodni. U pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie, zaleca się omeprazol w dawce 40 mg raz na dobę, a wygojenie zwykle osiąga się w ciągu ośmiu tygodni.

Zapobieganie nawrotom owrzodzeń żołądka

W celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z owrzodzeniem żołądka opornym na leczenie zalecana jest dawka 20 mg omeprazolu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę omeprazolu można zwiększyć do 40 mg.

Eradykacja H. Pylori w chorobie wrzodowej żołądka lub dwunastnicy

W celu eradykacji *H. Pylori* wybór antybiotyków należy rozważyć, biorąc pod uwagę indywidualną tolerancję pacjenta oraz zgodnie z krajowymi, regionalnymi i miejscowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 500 mg + amoksycylina 1000 mg - każdy 2 razy na dobę przez 1 tydzień lub
- Omeprazol 20 mg + klarytromycyna 250 mg (alternatywnie 500 mg) + metronidazol 400 mg (lub 500 mg albo tynidazol 500 mg) wszystkie 2 razy na dobę przez 1 tydzień lub
- Omeprazol 40 mg raz na dobę + amoksycylina 500 mg + metronidazol 400 mg (lub 500 mg albo tynidazol 500 mg) oba 3 razy na dobę przez 1 tydzień.

W każdym schemacie, jeśli u pacjenta nadal występuje zakażenie *H. Pylori*, leczenie można powtórzyć.

Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ

W leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ zalecana dawka to 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu 4 tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie nastąpiło całkowite wyleczenie, osiąga się je zwykle w ciągu następnych czterech tygodni.

Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem leków z grupy NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka

W celu zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem leków z grupy NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (wiek >60 lat, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie) zalecana dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Zalecana dawka to 20 mg omeprazolu raz na dobę. U większości pacjentów wyleczenie następuje w ciągu 4 tygodni. W przypadku pacjentów, u których nie doszło do pełnego wyleczenia po pierwszym etapie leczenia, proces ten zwykle zachodzi w ciągu kolejnych 4 tygodni. U pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku zaleca się dawkę 40 mg omeprazolu raz na dobę a wyleczenie zwykle osiąga się w ciągu 8 tygodni.

Długotrwałe leczenie podtrzymujące u pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku

Zalecana dawka w długotrwałym leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku wynosi 10 mg omeprazolu raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 20–40 mg raz na dobę.

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

Zaleca dawka wynosi 20 mg omeprazolu raz na dobę. Pacjenci mogą odpowiedzieć prawidłowo na 10 mg na dobę, dlatego dawkę należy dostosować indywidualnie. W razie, gdy nie uzyska się usunięcia objawów po czterech tygodniach leczenia omeprazolem w dawce 20 mg na dobę, zalecane jest dalsze badanie diagnostyczne.

Leczenie zespołu Zollingera i Ellisona

U pacjentów z zespołem Zollingera i Ellisona dawkowanie należy dobrać indywidualnie, a leczenie kontynuować, dopóki istnieją wskazania kliniczne. Zalecana dawka początkowa omeprazolu wynosi 60 mg raz na dobę. U wszystkich pacjentów z ciężką chorobą i nieadekwatną odpowiedzią na inne metody terapii, choroba jest skutecznie wyrównana a u więcej niż 90% pacjentów w leczeniu podtrzymującym stosuje się dawki 20–120 mg omeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg omeprazolu na dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania omeprazolu u dzieci w wieku 0-12 miesięcy i masie ciała poniżej 10 kilogramów nie została jeszcze ustalona.

Dzieci powyżej 1 roku życia i o masie ciała ≥ 10 kg

Refluksowe zapalenie przełyku

Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku

Zaleca się następujące dawkowanie:

Wiek	Masa ciała	Dawkowanie
≥ 1	10-20 kg	10 mg jeden raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę
≥ 2	> 20 kg	20 mg jeden raz na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 40 mg raz dziennie

Refluksowe zapalenie przełyku: Czas leczenia to 4-8 tygodni.

Leczenie objawowe zgagi i zarzucania kwaśnej treści w chorobie refluksowej przełyku:

Czas leczenia to 2–4 tygodnie. Jeśli nie uzyskano wyrównania objawów, po 2–4 tygodniach leczenia należy przeprowadzić dalszą diagnostykę.

Dzieci i młodzież powyżej 4. lat*Leczenie owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego przez zakażenie Helicobacter Pylori.*

Przy wybieraniu właściwej terapii skojarzonej należy wziąć pod uwagę oficjalne, krajowe, regionalne i miejscowe wytyczne odnośnie oporności bakterii, czasu leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasami do 14 dni) i odpowiedniego stosowania środków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
15 – 30 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 10 mg, amoksycylina 25 mg/kg masy ciała oraz klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez 1 tydzień
31 - 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 20 mg, amoksycylina 750 mg oraz klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez tydzień
> 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Omeprazol 20 mg, amoksycylina 1 g oraz klarytromycyna 500 mg – wszystkie podawane 2 razy na dobę, przez 1 tydzień

*Specjalne grupy pacjentów:*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczająca może być dawka 10–20 mg.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Zaleca się przyjmowanie kapsułek omeprazolu rano, połykając w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie należy żuć ani rozgryzać.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem kapsułek i dzieci, które mogą pić lub połykać półpłynny pokarm:

Pacjenci mogą otworzyć kapsułkę i połknąć zawartość z połową szklanki wody lub po zmieszaniu z lekko kwaśnym płynem np. sokiem owocowym lub jabłkowym lub wodą niegazowaną. Należy powiedzieć pacjentom, że taką zawiesinę należy połknąć niezwłocznie (lub w ciągu 30 minut) i zawsze pomieszać przed wypiciem a następnie

wypić pół szklanki wody. Alternatywnie pacjenci mogą ssać kapsułkę i połykać peletki z połową szklanki wody. Powlekanych peletek dojelitowych nie wolno żuć.

1.2.4 Pantoprazol

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Pantoprazol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inhibitory pompy protonowej (A02BC02)

Pantoprazol w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 2.0, Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie). Limit w grupie wyznacza preparat Helicid 20 (omeprazol; EAN: 5909990422654) i limit ten wynosi 50,92 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów pantoprazolu wynosi 50% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów pantoprazolu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014).⁶²

Tabela 13. Sposób i poziom finansowania preparatów pantoprazolu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990621026	12,79	7,92	50%	8,83
Anesteloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990621040	20,01	15,84	50%	12,09
Contix, tabl. dojel., 40 mg	14 tabl. (blist.)	5909991128418	9,73	7,92	50%	5,77
Contix, tabl. dojel., 20 mg	14 tabl. (blist.)	5909991128814	4,94	3,96	50%	2,96
Contracid, tabl. powł. dojelitowe, 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736706	11,94	7,92	50%	7,98
Contracid, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736720	23,12	15,84	50%	15,2
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	14 tabl. (blist.)	5909990478767	6,3	3,96	50%	4,32
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478774	12,45	7,92	50%	8,49
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	14 tabl. (blist.)	5909990689842	11,66	7,92	50%	7,7
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990689859	22,51	15,84	50%	14,59
Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990653409	9,84	7,92	50%	5,88
Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990653539	17,17	15,84	50%	9,25
IPP 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (blist.)	5909990085033	12,41	7,92	50%	8,45
IPP 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (blist.)	5909990082643	22,45	15,84	50%	14,53
Noacid, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645640	9,62	7,92	50%	5,66
Noacid, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645732	18,43	15,84	50%	10,51
Nolpaza, tabl. dojel., 20 mg	90 szt.	5909990845521	29,48	25,46	50%	16,75
Nolpaza, tabl. dojel., 40 mg	90 szt.	5909990845552	56,35	50,92	50%	30,89
Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075003	10,41	7,92	50%	6,45
Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909990075041	17,91	15,84	50%	9,99

Helides® (ezomeprazol) – analiza efektywności klinicznej

Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075089	20,01	15,84	50%	12,09
Nolpaza 40, tabl. dojel., 40 mg	56 tabl.	5909990075126	33,99	31,68	50%	18,15
Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990892761	9,11	7,92	50%	5,15
Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990892853	17,74	15,84	50%	9,82
Pamyl 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909991046897	7,46	7,46	50%	3,73
Panprazox, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990817184	7,51	7,51	50%	3,76
Panprazox, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990817320	14,22	14,22	50%	7,11
Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990698974	9,16	7,92	50%	5,2
Panrazol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 tabl.	5909990698981	17,57	15,84	50%	9,65
Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990699209	18,43	15,84	50%	10,51
Pantogen 20, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990780549	8,59	7,92	50%	4,63
Pantogen 40, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990780587	16,37	15,84	50%	8,45
Pantopraz 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990889167	20,01	15,84	50%	12,09
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990943890	9,7	7,92	50%	5,74
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	5909990943944	18,87	15,84	50%	10,95
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990944095	18,58	15,84	50%	10,66
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	5909990944125	35,92	31,68	50%	20,08
Pantoprazole Arrow, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990867066	15,02	15,02	50%	7,51
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990793907	8,47	7,92	50%	4,51
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990794188	14,22	14,22	50%	7,11
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojelitowe, 40 mg	28 tabl.	5909991035631	16,59	15,84	50%	8,67
Panzol, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl.	5909990652334	11,25	7,92	50%	7,29
Panzol, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990652372	21,82	15,84	50%	13,9
Panzol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 tabl.	5909991069681	14,34	14,34	50%	7,17
Ranloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990730100	9,66	7,92	50%	5,7
Ranloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990730179	18,5	15,84	50%	10,58
Xotepic, tabl. dojel., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990059546	10,98	7,92	50%	7,02
Xotepic, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990059591	21,14	15,84	50%	13,22

Postać farmaceutyczna

Tabletki dojelitowe.

20 mg/40 mg.

Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

- Refluksowe zapalenie przełyku.
- Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku.
- Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Dorośli

- Eradykacja *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów zakażonych *H. Pylori*, z towarzyszącym owrzodzeniem.
- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
- Zapobieganie występowaniu owrzodzeń przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem niselektywnych NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka, którzy wymagają stałego leczenia za pomocą NLPZ.
- Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego.

Mechanizm działania

Pantoprazol jest podstawionym benzoimidazolem, który hamuje wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzny wpływ na pompy protonowe w komórkach okładzinowych. Pantoprazol ulega przekształceniu do postaci czynnej w kwaśnym środowisku, w świetle kanalików komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu H⁺/K⁺-ATP-azy, czyli końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Stopień hamowania jest zależny od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. U większości pacjentów objawy choroby ustępują w ciągu 2 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów pompy protonowej i inhibitorów receptora H₂, leczenie pantoprazolem powoduje zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej oraz wtórne zwiększenie wydzielania gastryny, w stopniu proporcjonalnym do zmniejszenia kwaśności. Zwiększenie wydzielania gastryny jest odwracalne. Ponieważ pantoprazol wiąże się z enzymem poza poziomem receptora komórkowego, może on wpływać na wydzielanie kwasu solnego niezależnie od stymulacji przez inne substancje (acetylocholinę, histaminę, gastrynę). Skutek jest taki sam, niezależnie od tego, czy lek jest podawany doustnie, czy dożylnie.

Dawkowanie i sposób podawania

Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać; tabletki należy połykać w całości, na jedną godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku

Jedna tabletkowa dojelitowa produktu leczniczego Panrazol 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek leku Panrazol 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W leczeniu refluksowego zapalenia przełyku wymagany jest przeważnie czterotygodniowy okres leczenia. Jeśli okres leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni.

Leczenie objawów choroby refluksowej przełyku

Zalecana dawka to jedna tabletką dojelitową produktu leczniczego Panrazol 20 mg na dobę. Ustąpienie objawów uzyskuje się przeważnie w ciągu 2-4 tygodni. Jeżeli nie jest to wystarczające, wyleczenie uzyskuje się na ogół w ciągu kolejnych 4 tygodni. Po ustąpieniu objawów, nawrotom choroby można zapobiegać, stosując 20 mg pantoprazolu raz na dobę „na żądanie”. Ponowne podawanie leku w sposób ciągły można rozważyć w przypadku, gdy nie udaje się uzyskać zadowalającej kontroli objawów za pomocą leczenia „na żądanie”.

Długotrwałe leczenie i zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W długotrwałym leczeniu zalecane jest stosowanie jednej tabletki dojelitowej produktu leczniczego Panrazol 20 mg na dobę jako dawki podtrzymującej, a w razie wystąpienia nawrotu choroby, dawkę tę można zwiększyć do 40 mg pantoprazolu na dobę. W takich przypadkach dostępny jest produkt leczniczy Panrazol 40 mg. Po wyleczeniu nawrotu dawkę można ponownie zmniejszyć do 20 mg pantoprazolu na dobę.

Dorośli

Eradykacja Helicobacter Pylori w skojarzeniu z dwoma antybiotykami

U pacjentów z *H. Pylori* z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, wyeliminowanie bakterii można uzyskać w wyniku leczenia skojarzonego. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne lokalne (np. zalecenia krajowe) dotyczące oporności bakterii oraz właściwego stosowania i przepisywania leków przeciwbakteryjnych. W zależności od rodzaju oporności zaleca się następujące schematy leczenia skojarzonego w celu eradykacji *H. Pylori*:

- a) Panrazol 40 mg, tabletką dojelitową dwa razy po 1 tabletkę na dobę + amoksycylina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę + klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę.
- b) Panrazol 40 mg, tabletką dojelitową dwa razy po 1 tabletkę na dobę + metronidazol w dawce 400 – 500 mg dwa razy na dobę (lub tynidazol w dawce 500 mg) + klarytromycyna w dawce 250 – 500 mg dwa razy na dobę.
- c) Panrazol 40 mg, tabletką dojelitową dwa razy po 1 tabletkę na dobę + amoksycylina w dawce 1000 mg dwa razy na dobę + metronidazol w dawce 400 – 500 mg dwa razy na dobę (lub tynidazol w dawce 500 mg).

W leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *Helicobacter Pylori*, drugą tabletkę produktu leczniczego Panrazol 40 mg należy przyjmować na jedną godzinę przed wieczornym posiłkiem. Leczenie skojarzone powinno ogólnie trwać przez 7 dni i może być przedłużone na kolejne 7 dni do całkowitego czasu trwania leczenia, tj. 2 tygodni. Jeżeli wskazane jest dalsze podawanie pantoprazolu dla zapewnienia wygojenia się

owrzodzenia, należy wziąć pod uwagę zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu owrzodzenia żołądka i dwunastnicy.

Jeżeli leczenie skojarzone nie jest konieczne, np. gdy w teście na *Helicobacter Pylori* uzyskano ujemny wynik, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Panrazol w monoterapii.

Choroba wrzodowa żołądka

1 tabletkę dojelitową produktu leczniczego Panrazol 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Panrazol 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. W leczeniu choroby wrzodowej żołądka wymagany jest przeważnie czterotygodniowy okres leczenia. Jeśli okres leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w ciągu kolejnych czterech tygodni.

Choroba wrzodowa dwunastnicy

1 tabletkę dojelitową produktu leczniczego Panrazol 40 mg na dobę. W indywidualnych przypadkach dawka może być podwojona (zwiększona do 2 tabletek produktu leczniczego Panrazol 40 mg na dobę) szczególnie, gdy nie ma reakcji na inne leczenie. Owrzodzenia dwunastnicy na ogół goją się w ciągu 2 tygodni. Jeśli okres dwutygodniowego leczenia nie jest wystarczający, wyleczenie uzyskuje się zazwyczaj w prawie wszystkich przypadkach w ciągu kolejnych dwóch tygodni.

Zapobieganie występowaniu owrzodzeń przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka, którzy wymagają stałego leczenia za pomocą NLPZ

Zalecana dawka doustna to jedna tabletkę dojelitową produktu leczniczego Panrazol 20 mg na dobę.

Zespół Zollingera-Ellisona i inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego

W długoterminowym leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona i innych stanów chorobowych związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego, leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 80 mg pantoprazolu (2 tabletki leku Panrazol 40 mg). Dawkę tę można następnie zwiększać lub zmniejszać, w zależności od potrzeb, w oparciu o pomiar wydzielania kwasu solnego w żołądku. Przy dawkach dobowych większych niż 80 mg, dawkę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę. Możliwe jest czasowe zwiększenie dawki do ponad 160 mg, ale nie należy jej stosować dłużej, niż wymaga tego uzyskanie odpowiedniej kontroli wydzielania kwasu solnego. Czas trwania leczenia w zespole Zollingera-Ellisona i innych stanach chorobowych przebiegających z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego nie jest ograniczony i powinien być dostosowywany do potrzeb klinicznych.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produkt leczniczy Panrazol nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat z powodu ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy przekraczać dawki dobowej 20 mg pantoprazolu (1 tabletka produktu Panrazol 20 mg) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno stosować produktu leczniczego Panrazol w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. Pylori* u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z powodu braku dostępnych obecnie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Panrazol w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie wolno stosować produktu leczniczego Panrazol w leczeniu skojarzonym w celu eradykacji *H. Pylori* u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ obecnie brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Panrazol w leczeniu skojarzonym u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

1.2.5 Lansoprazol

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Lansoprazol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory pompy protonowej (A02BC03)

Lansoprazol w chwili obecnej jest refundowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (grupa limitowa: 2.0, Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie). Limit w grupie wyznacza preparat Helicid 20 (omeprazol; EAN: 5909990422654) i limit ten wynosi 50,92 PLN. Odpłatność dla wszystkich preparatów losartanu wynosi 50% limitu. W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania preparatów lansoprazolu (na podstawie obwieszczenia MZ z dn. 22.10.2014).⁶²

Tabela 14. Sposób i poziom finansowania preparatów lanzoprazolu.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lanbax, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990055135	12,68	7,92	50%	8,72
Lanbax, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990055173	24,54	15,84	50%	16,62
Lansoprazolum 123ratio, Lansoprazolum Farmacom, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps.	5909990079933	10,29	7,92	50%	6,33
Lansoprazolum 123ratio, Lansoprazolum Farmacom, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps.	5909990080021	19,78	15,84	50%	11,86
Lanzul, kaps., 30 mg	7 kaps.	5909990727018	9,25	3,96	50%	7,27
Lanzul, kaps., 30 mg	14 kaps.	5909990727025	13,24	7,92	50%	9,28
Lanzul, kaps., 30 mg	28 kaps.	5909990727032	22,27	15,84	50%	14,35
Lanzul S, kaps., 15 mg	28 kaps.	5909990869817	11,54	7,92	50%	7,58
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990064045	10,35	7,92	50%	6,39
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	5909990064069	10,35	7,92	50%	6,39
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990064076	19,87	15,84	50%	11,95

Postać farmaceutyczna

Kapsułki dojelitowe twarde.

Kapsułki 15 mg/30 mg.

Wskazania do stosowania

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka;
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku;
- Zapobieganie refluksowemu zapaleniu przełyku;
- Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona;
- Leczenie łagodnych wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów wymagających ciągłego leczenia NLPZ;
- Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów należących do grupy ryzyka i wymagających ciągłego leczenia;
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku;
- Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) w leczeniu skojarzonym z odpowiednią antybiotykoterapią w leczeniu choroby wrzodowej związanej z zakażeniem *H. Pylori*.

Mechanizm działania

Lansoprazol jest inhibitorem pompy protonowej. Hamuje on końcowy etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku poprzez hamowanie aktywności H⁺/K⁺ ATP-azy w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie hamujące jest zależne od dawki

i odwracalne; dotyczy ono zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu solnego. Lansoprazol gromadzi się w komórkach okładzinowych żołądka i staje się aktywny w ich kwaśnym środowisku, po czym oddziałuje na grupy sulfhydrylowe H⁺/K⁺ ATP-azy, powodując zahamowanie czynności tego enzymu.

Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Dla uzyskania optymalnego działania, preparat Lanbax należy stosować raz na dobę, rano, z wyjątkiem stosowania w celu eradykacji *H. Pylori*. W tym przypadku terapię należy stosować dwa razy na dobę, raz rano i raz wieczorem. Preparat Lanbax należy przyjmować przynajmniej 30 minut przed posiłkiem. Kapsułki należy przyjmować w całości, popijając płynem.

W przypadku pacjentów mających problemy z połykaniem, badania i doświadczenie kliniczne wskazują, że w celu ułatwienia podania preparatu, kapsułki można otwierać, a granulki wymieszać z małą ilością wody, sokiem jabłkowym lub pomidorowym lub rozsypać na małej ilości miękkiego pokarmu (np. jogurtu lub startego jabłka). Kapsułki można również otworzyć i wymieszać granulki z 40 ml soku jabłkowego w celu podania przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. Lek należy przyjąć zaraz po przygotowaniu zawiesiny lub mieszanki.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy:

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. U pacjentów, u których nie uzyskano pełnego wyleczenia po tym czasie, lek należy podawać w tej samej dawce przez kolejne 2 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka:

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. Wygojenie wrzodu następuje zwykle w ciągu 4 tygodni, ale u pacjentów, u których nie uzyskano pełnego wyleczenia po tym czasie, lek należy podawać w tej samej dawce przez kolejne 4 tygodnie.

Zapobieganie refluksowemu zapaleniu przełyku:

Zalecana dawka wynosi 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie uzyskano pełnego wyleczenia po tym czasie, lek można podawać w tej samej dawce przez kolejne 4 tygodnie.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku:

15 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg raz na dobę.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona:

Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mg raz na dobę. Dawki należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta i kontynuować leczenie tak długo, jak to jest

konieczne. Stosowane były dawki do 180 mg na dobę. Dawki dobowe większe niż 120 mg należy podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori:

Wybierając odpowiednie skojarzenie leków należy uwzględnić obowiązujące wytyczne lokalne dotyczące oporności bakterii, długości leczenia (najczęściej 7 dni lub czasem do 14 dni) oraz właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych.

Zalecana dawka wynosi 30 mg preparatu Lanbax dwa razy na dobę przez 7 dni w skojarzeniu z jednym z następujących schematów:

- amoksycylina 1 g dwa razy na dobę + klarytromycyna 250-500 mg dwa razy na dobę klarytromycyna 250 mg dwa razy na dobę + metronidazol 400-500 mg dwa razy na dobę.

Skuteczna eradykacja zakażenia H. Pylori następuje u do 90% pacjentów w przypadku stosowania klarytromycyny w skojarzeniu z preparatem Lanbax i amoksycyliną lub metronidazolem. Sześć miesięcy po skutecznej terapii eradykacji zakażenia, ryzyko ponownego zakażenia jest małe, a nawrót choroby jest mało prawdopodobny. Badano również zastosowanie schematu obejmującego 30 mg lansoprazolu dwa razy na dobę, 1 g amoksycyliny dwa razy na dobę oraz 400-500 mg metronidazolu dwa razy na dobę. Przy zastosowaniu tego schematu zaobserwowano niższe wskaźniki eradykacji niż przy schematach zawierających klarytromycynę. Schemat ten może być odpowiedni dla pacjentów, którzy nie mogą stosować klarytromycyny jako części terapii mającej na celu eradykację zakażenia, gdy wskaźniki miejscowej oporności na metronidazol są małe.

Leczenie łagodnych wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów wymagających ciągłego leczenia NLPZ:

30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie uzyskano pełnego wyleczenia, leczenie można kontynuować przez kolejne 4 tygodnie. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wrzodowej lub z chorobą wrzodową trudną do wyleczenia, prawdopodobnie należy zastosować dłuższy cykl leczenia i (lub) większe dawki.

Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ u pacjentów należących do grupy ryzyka (takich jak w wieku powyżej 65 lat lub ze stwierdzoną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie) wymagających długotrwałego leczenia NLPZ:

15 mg raz na dobę. Jeżeli leczenie nie przynosi rezultatów, należy zastosować dawkę 30 mg raz na dobę.

Leczenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego:

Zalecana dawka wynosi 15 mg lub 30 mg na dobę. Złagodzenie objawów następuje szybko. Należy rozważyć indywidualne dostosowanie dawki do potrzeb pacjenta. Jeżeli

objawy nie zostaną złagodzone w ciągu 4 tygodni leczenia dawką 30 mg na dobę, należy przeprowadzić dodatkowe badania.

Dzieci:

Preparat Lanbax nie jest zalecany u dzieci ze względu na brak wystarczających danych klinicznych. Należy unikać stosowania leku u dzieci poniżej pierwszego roku życia, ponieważ dostępne badania nie wykazały skuteczności leczenia choroby refluksowej przełyku w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Z powodu zmniejszonego wydalania lansoprazolu u osób w podeszłym wieku może zachodzić konieczność indywidualnego dostosowania dawki do potrzeb pacjenta. Dawka dobową u osób w podeszłym wieku nie powinna być większa niż 30 mg, chyba że są wyraźne wskazania kliniczne.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek:

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni być pod stałą kontrolą lekarza oraz zaleca się zmniejszenie dawki dobowej o 50%.

1.4 Oceniane punkty końcowe

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:

- wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo,
- opanowanie zgagi,
- ustąpienie objawów;

długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:

- remisja pod wpływem leczenia,
- ustąpienie objawów;

leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):

- czas do opanowania objawów,
- opanowanie zgagi;

eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori:

- eradykacja zakażenia;

zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ:

- powstawanie wrzodów trawiennych,
- ustąpienie objawów;

zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA:

- powstawanie wrzodów trawiennych,
- ustąpienie objawów;

W zakresie bezpieczeństwa we wszystkich analizowanych wskazaniach oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu (Helides®) w zakresie wszystkich zarejestrowanych wskazań.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p><u>Pacjenci dorośli z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorobą refluksową przełyku (GERD): <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku; ○ długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku; ○ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD); • zakażeniem H. Pylori (eradykacja zakażenia w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia): <ul style="list-style-type: none"> ○ chorobą wrzodową dwunastnicy współistniejącą z zakażeniem H. Pylori (leczenie); ○ z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem H. Pylori (w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy); • koniecznością leczenia NLPZ: <ul style="list-style-type: none"> ○ z wrzodami żołądka wywołanymi leczeniem NLPZ (leczenie); ○ z grupy ryzyka w celu zapobiegania wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ; • koniecznością długotrwałego leczenia po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych; • zespołem Zollingera–Ellisona. <p><u>Młodzież w wieku od 12 lat z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorobą refluksową przełyku (GERD): <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku; ○ długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku; ○ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD); • chorobą wrzodową dwunastnicy wywołaną zakażeniem H. Pylori (leczenie w skojarzeniu z antybiotykami).
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> • Ezomeprazol (Helides®)
Komparator (C)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pantoprazol • Lanzoprazol • Omeprazol • Placebo (na użytek porównania pośredniego i we wskazaniu dotyczącym prewencji choroby wrzodowej przy długotrwałym stosowaniu ASA, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania z aktywnym komparatorem)

Efekty zdrowotne (0)

W zakresie skuteczności:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo,
 - opanowanie zgagi,
 - ustąpienie objawów;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - remisja pod wpływem leczenia,
 - ustąpienie objawów;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - czas do opanowania objawów,
 - opanowanie zgagi;
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - eradykacja zakażenia;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - ustąpienie objawów;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - ustąpienie objawów;

W zakresie bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych to 24.07.2014. Strategię poszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i M.P.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla ezomeprazolu.
- Badana interwencja:
 - ezomeprazol (dawkowanie zgodnie z ChPL); w połączeniu z antybiotykoterapią w przypadku eradykacji H. Pylori.
- Komparatory:
 - omeprazol,
 - pantoprazol,
 - lanzoprazol,
 - placebo (na użytek porównania pośredniego) – wyłącznie we wskazaniach, dla których nie zidentyfikowano badań porównujących ezomeprazol z aktywnymi komparatorami.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - W zakresie skuteczności:
 - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
 - wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo,
 - opanowanie zgagi,
 - ustąpienie objawów;
 - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - remisja pod wpływem leczenia,
 - ustąpienie objawów;
 - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - czas do opanowania objawów,
 - opanowanie zgagi;
 - eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori:
 - eradykacja zakażenia;
 - zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - ustąpienie objawów;

- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - ustąpienie objawów;
- W zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - poszczególne zdarzenia niepożądane.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne).
- Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania.
- Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.
- Badania retrospektywne, analizy post-hoc.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem, w tym z dyspepsją, która ma inny kod ICD-10 niż GERD.
- Badania na populacji azjatyckiej, ze względu na inny metabolizm analizowanych leków.
- Dawka ezomeprazolu lub komparatorów inna niż zarejestrowana lub inny czas leczenia.
- Badania dotyczące wyłącznie objawów pozaprzełykowych GERD, takich jak astma, kaszel, refluks krtaniowy, zapalenie krtani itp., którym nie towarzyszą objawy przełykowe.
- Badania, w których pacjenci przyjmowali kłopidogrel (także w sytuacji, gdy brali ASA i kłopidogrel jednocześnie).
- Niesymetryczność terapii (np. gdy w jednej grupie lek przyjmowanie na życzenie, a w drugiej codziennie).

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez dwoje autorów opracowania (D.Ch. i P.W.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez trzeciego autora opracowania (M.P.) pod względem

dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (T.M. i P.W.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$ oraz $p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność ezomeprazolu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera.⁶³ Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo ezomeprazolu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych dla ezomeprazolu i stosowanych komparatorów, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

W toku przeszukiwań baz danych 1520 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 74 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 34 opracowania pierwotne, które dotyczyły 32 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio ezomeprazol z aktywnym leczeniem w obrębie wskazania: zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy, dotyczących następujących wskazań: przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów, leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ, zespół Zollingera-Ellisona. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu włączono:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 7 publikacji opisujących 6 badań klinicznych (EXPO, Glatzel 2006, Bardhan 2007, Gillesen 2004, Vcev 2006, Scholten 2003);
 - ezomeprazol vs omeprazol: 4 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Kahrillas 2000, Richter 2001, Schmitt 2006);
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 4 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Castell 2002, Fennerty 2005, Howden 2002);
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 3 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (EXPO, EMANCIPATE, Scholten 2007);
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 3 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (METROPOLE, Devault 2006);
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):

- badania vs pantoprazol: 2 publikacje opisujące 1 badanie kliniczne (Monnikes 2005);
- badania vs omeprazol: 2 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (Armstrong 2004);
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - ezomeprazol vs omprazol: 3 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Subei 2007, Veldhuyzen 2000, Tulassay 2001);
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ:
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie NLPZ: 3 publikacje opisujące 6 badań klinicznych (Hawkey 2005 (NASA1, SPACE1), Hawkey 2007 (NASA2, SPACE2), Sheiman 2006 (VENUS, PLUTO);
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie ASA: 3 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (OBERON, Yeomans 2008).

Tabela 15. Podsumowanie liczby włączonych badań – ezomeprazol vs aktywne komparatory.

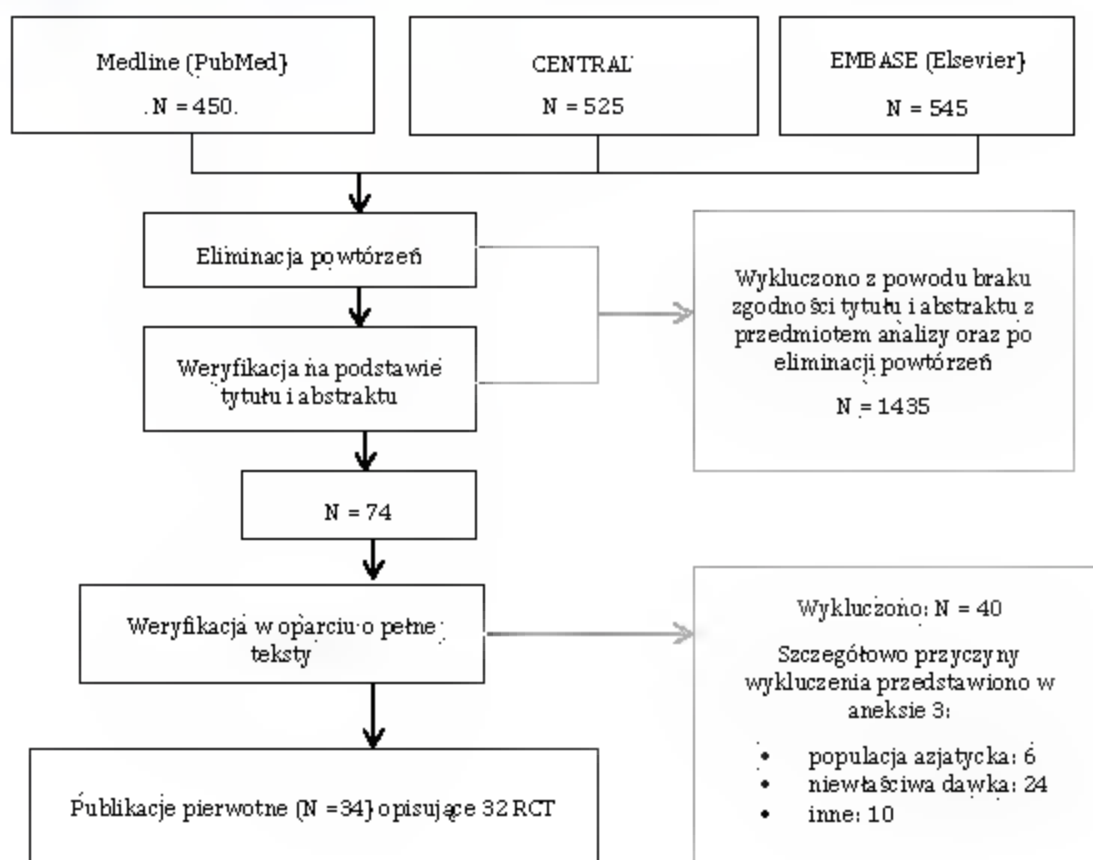
Wskazanie	Omeprazol	Pantoprazol	Lanzoprazol
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	3	6	3
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	0	3	2
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)	2	1	0
Eradykacja zakażenia <i>H. Pylori</i>	3	0	0
Suma	8	10	5

Tabela 16. Podsumowanie liczby włączonych badań – ezomeprazol vs placebo.

Wskazanie	Dla NLPZ	Dla ASA
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	6	2

Diagram QUORUM dla poszukiwania prac porównujących ezomeprazol z aktywnymi komparatorami i placebo przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – prace dla ezomeprazolu.



Kolejnym etapem było przeprowadzenie przeszukiwania baz danych pod kątem zidentyfikowania badań dla komparatorów vs placebo na potrzeby porównania pośredniego we wskazaniu *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ/ASA*. Przeszukiwanie baz danych prowadzono z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

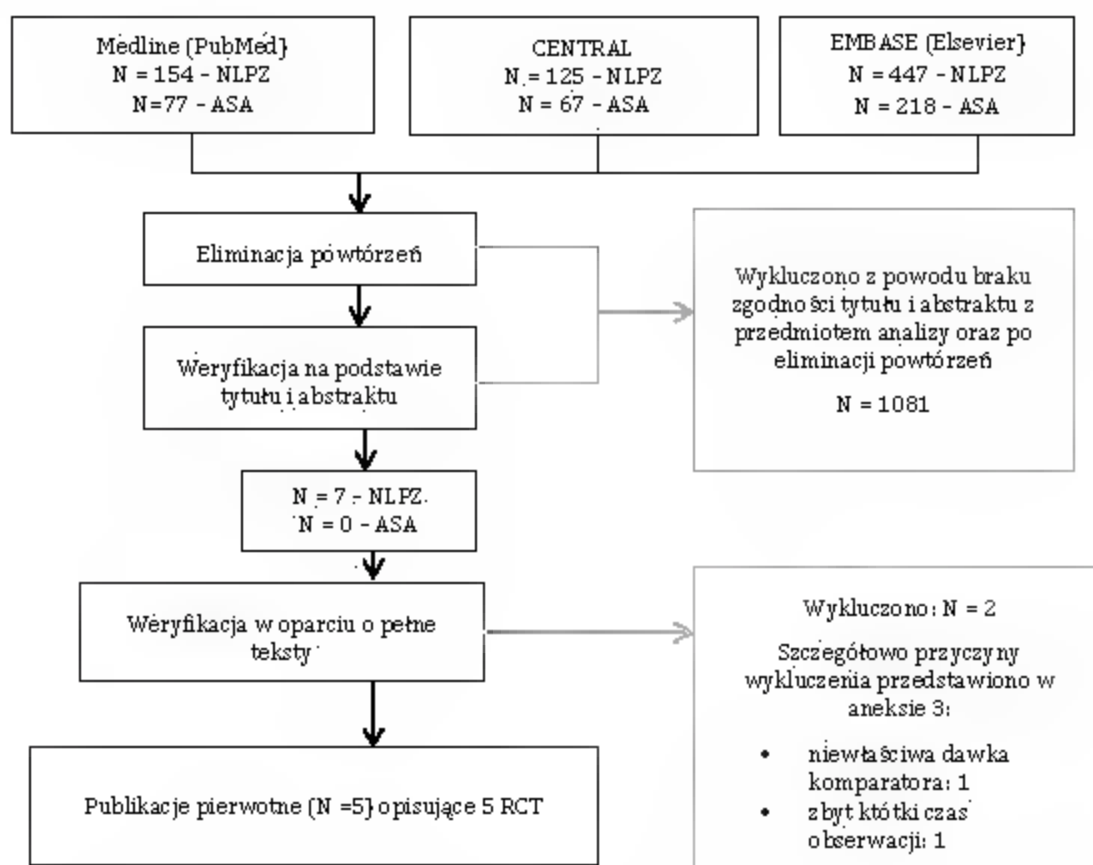
Zidentyfikowano łącznie 726 prac dla NLPZ i 362 prace dla ASA. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 5 prac porównujących komparatory z placebo we wskazaniu *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ*. Nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia dotyczącego długotrwałego stosowania ASA.

Ogółem, do analizy włączono:

- 3 prace porównujące omeprazol z placebo (Hawkey 1998, Cullen 1998, Ekstrom. 1996);
- 1 pracę porównującą pantoprazol z placebo (Holtmann 2011);
- 1 pracę porównującą lanzoprazol z placebo (Graham 2002).

Diagram QUORUM dla poszukiwania prac porównujących pantoprazol, omeprazol i lanzoprazol z placebo w analizowanym wskazaniu przedstawiono na poniższym rysunku.

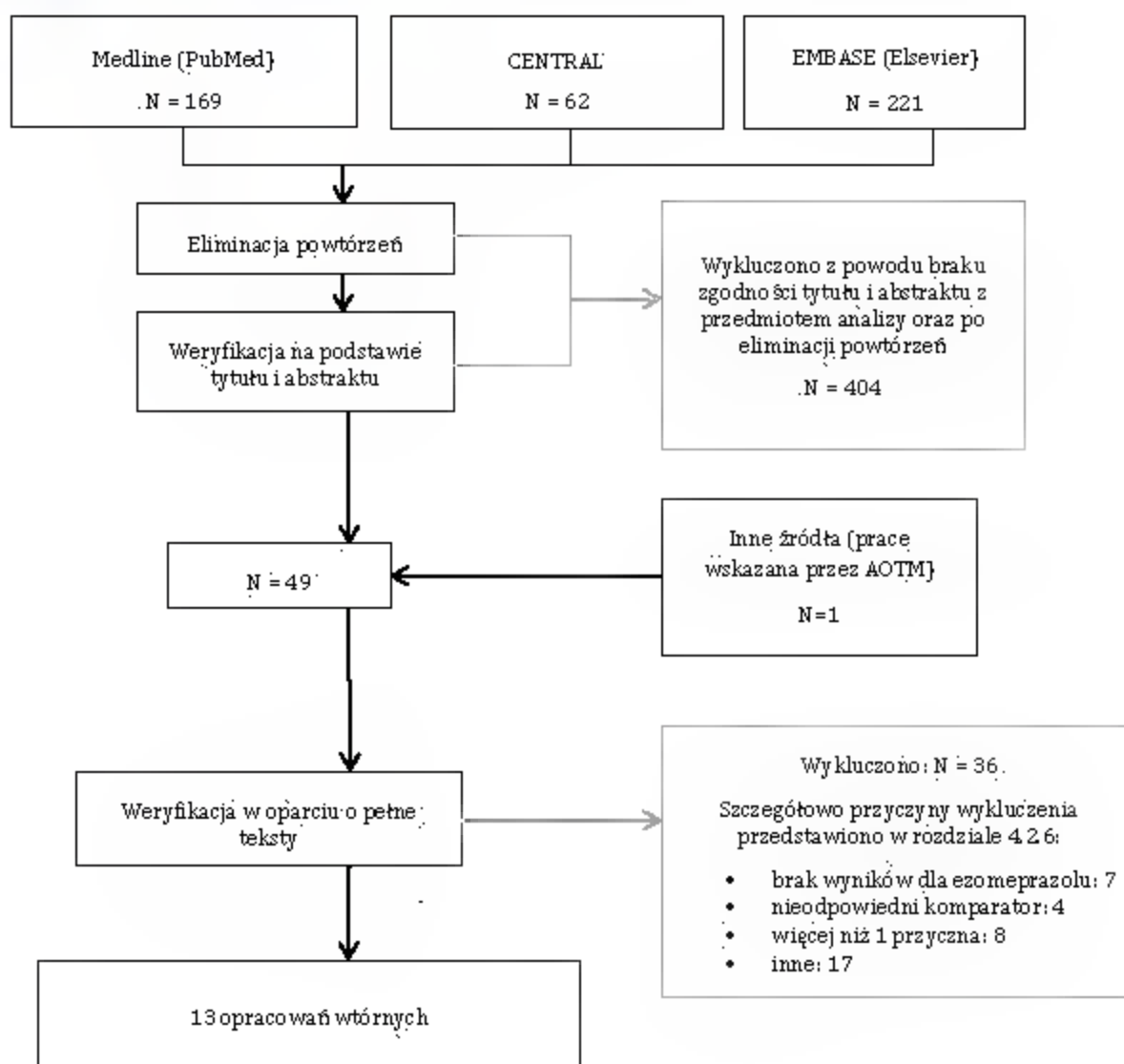
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – prace dla komparatorów na użytek porównania pośredniego.



W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano 13 prac dotyczących ezomeprazolu, mających charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Diagram QUORUM dla poszukiwania przeglądów systematycznych dotyczących ezomeprazolu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek.3. Selekcję prac włączonych do opracowań – opracowania wtórne.



4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego dotyczące zastosowania ezomeprazolu w eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*, 8 opracowań wtórnych dotyczących zastosowania ezomeprazolu w chorobie refluksowej przełyku, 1 opracowanie wtórne dotyczące zastosowania leku w chorobie refluksowej przełyku, chorobie wrzodowej i eradykacji *Helicobacter Pylori* oraz 1 dotyczące GERD, choroby wrzodowej (związanej z przyjmowaniem NLPZ), eradykacji *H. pylori*, zespołu Zollingera-Ellisona:

Poszczególne opracowania wtórne opisano w podrozdziałach poniżej.

4.2.1 Eradykacja *Helicobacter Pylori*

4.2.1.1 Wang 2006

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza badań porównujących ezomeprazol z innymi PPI w eradykacji *Helicobacter Pylori*. Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie (bazy Medline, Embase, Cochrane i Chinese biology and medicine database) prac opublikowanych w latach 2000-2005. Zidentyfikowano 11 RCT, które objęły w sumie populację 2149 pacjentów, w tym 1124 leczonych ezomeprazolem. Autorzy włączyli prace z różnymi schematami eradykacji, w tym również prace z inne niż zalecana dawką ezomeprazolu oraz schematy zawierające inne niż zarejestrowane we wskazaniu dla Helides zestawu antybiotyków. Dla analizy populacji ITT odsetek wyleczeń w grupie otrzymujących ezomeprazol był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy innych PPI (omeprazol lub pantoprazol) i wyniósł odpowiednio 86% (95% CI: 83%-89%) i 81% (95% CI: 79%-84%) – OR=1,39 (95% CI: 1,09-1,75). Dla analizy populacji PP odsetek wyleczeń w grupie otrzymujących ezomeprazol był również istotnie statystycznie wyższy w porównaniu do grupy innych PPI i wyniósł odpowiednio 90% (95% CI: 87%-92%) i 85,4% (95% CI: 83%-89%) – OR=1,61 (95% CI: 1,21-2,13). Subanaliza 6 badań o niskim ryzyku błędu systematycznego (Jadad > 3) wykazała, że różnica w odsetku wyleczeń nie jest istotna statystycznie – OR=1,17 (95% CI: 0,89-1,54). Podobnie analiza wyników 9 badań, w których ezomeprazol stosowany był w dawce zgodnej z ChPL, wykazała, że różnica w odsetku wyleczeń nie jest istotna statystycznie – OR=1,20 (95% CI: 0,92-1,56).⁶⁴

4.2.1.2 Vergara 2003

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza badań porównujących różne PPI w eradykacji *Helicobacter Pylori*. Autorzy przeglądu przeprowadzili wyszukiwanie w bazie Medline (data odcięcia przeszukiwania: listopad 2002), które uzupełniono o dane z konferencji (American Gastroenterological Association 1995-2002, European *Helicobacter Pylori* Study Group 1996-2002). Autorzy zidentyfikowali 3 badania porównujące ezomeprazol z omeprazolem, z których 2 włączono do metaanalizy (populacja ITT 833 pacjentów, w tym 418 otrzymujących ezomeprazol). Analiza wyników dla populacji ITT wykazała, że odsetek wyleczeń był porównywalny w grupie otrzymujących omeprazol i ezomeprazol i wynosił odpowiednio 87,7% i 89% - OR=0,89 (95% CI: 0,58-1,35). Również analiza wyników dla populacji PP wykazała, że odsetek wyleczeń był porównywalny w grupie otrzymujących omeprazol i ezomeprazol i wynosił odpowiednio 90,6% i 90,3% - OR=1,04 (95% CI: 0,66-1,65).⁶⁵

4.2.1.3 Gisbert 2004

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza badań porównujących ezomeprazol z innymi PPI w eradykacji *Helicobacter Pylori*. Przegląd objął bazy Cochrane (do 2003(2)), Medline (1966-2003), EMBASE (1988-2003) i CINAHL (1982-2003). Dodatkowo przegląd objął abstrakty konferencyjne z konferencji EHPSG (International Workshop on Gastroduodenal Pathology and H. Pylori), DDW (American Digestive Disease Week) i UEGW (United European Gastroenterology Week). Zidentyfikowano 4 RCT badania porównujące ezomeprazol z omeprazolem, które dotyczyły 648 pacjentów leczonych ezomeprazolem i 644 leczonych omeprazolem (populacja ITT). Skuteczność eradykacji ezomeprazolem i omeprazolem była porównywalna – OR=1,19 (95%CI: 0,81-1,74) w populacji ITT i OR=1,12 (95%CI: 0,80-1,58) w populacji PP.⁶⁶

4.2.2 GERD

4.2.2.1 Vakil 2003

Systematyczny przegląd piśmiennictwa oceniający skuteczność PPI w leczeniu GERD i choroby wrzodowej. Przegląd objął bazę Medline (zakres czasowy 1988-2002). Autorzy włączyli do analizy tylko prace, które otrzymały co najmniej 3 punkty w ocenie Jadad. Dla ezomeprazolu zidentyfikowano i włączono do analizy 6 prac, w tym 3 prace leczeniu aktywnego GERD oraz 3 w leczeniu podtrzymującym (zapobieganie nawrotom), przy czym 2 prace porównywały różne dawki ezomeprazolu ze sobą (brak porównania z innym PPI, stąd w dalszej części opisu pominięto to porównanie). Należy podkreślić, że autorzy raportu nie przedstawili wyników analizy w postaci statystyk porównawczych, a jedynie odsetki i wartość p dla porównania, przy czym nie opisują metody analizy statystycznej (prawdopodobnie autorzy nie przeprowadzili syntezy ilościowej ekstrahowanych danych). Według podsumowania wyników analizy w leczeniu GERD ezomeprazol jest bardziej skuteczny od lanzoprazolu (wynik na podstawie 1 badania) oraz omeprazolu (wynik na podstawie 2 badań), a w leczeniu podtrzymującym, ezomeprazol jest bardziej skuteczny od lanzoprazolu.⁶⁷

4.2.2.2 Raghunath 2003

Przegląd systematyczny piśmiennictwa i metaanaliza porównująca skuteczność ezomeprazolu i lanzoprazolu w leczeniu nadżerkowego zapalenia przełyku w przebiegu GERD i zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. Przegląd objął bazy Medline (zakres czasowy 1966-2002) i EMBASE (zakres czasowy 1980-2002). Autorzy analizowali wszystkie dostępne dawki (również niezarejestrowane, choć ostatecznie w analizę znalazły się dawki zgodne z ChPL) oraz obok oceny skuteczności leczenia

i zapobiegania nadżerkowego zapalnie przełyku przedstawili ocenę wpływu na pH (w tym u zdrowych ochotników) i ekonomiczną ocenę stosowania ezomeprazolu i lanzoprazolu. W niniejszym rozdziale ograniczono się do podsumowania wyników dotyczących jedynie leczenia i zapobiegania nadżerkowego zapalnie przełyku. Analiza dotycząca oceny skuteczności leczenia nadżerkowego zapalnie przełyku objęła 2 RCT i wykazała, że ezomeprazol w dawce 40 mg jest skuteczniejszy w zakresie wyleczenia nadżerek w porównaniu do lanzoprazolu w dawce 30 mg, zarówno w ocenie w 4 tygodniu – RR=1,05 (95% CI: 1,02-1,09), jak i 8 tygodniu – RR=1,04 (95% CI: 1,01-1,06). Analiza dotycząca oceny skuteczności zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku objęła jedno badanie, które wykazało, że ezomeprazol w dawce 20 mg jest skuteczniejszy w zakresie podtrzymania remisji w porównaniu do lanzoprazolu w dawce 15 mg – RR=1,09 (95% CI: 1,02-1,17). Analiza bezpieczeństwa, w której omówiono wyniki 3 RCT (2 badania w leczeniu i 1 badanie w zapobieganiu), wskazuje wg autorów na porównywalne bezpieczeństwo ezomeprazolu i lanzoprazolu.⁶⁸

4.2.2.3 Kalaitzakis 2007

Systematyczny przegląd piśmiennictwa (zarówno prace pierwotne, jak i wtórne) porównujące skuteczność ezomeprazolu z innymi PPI w leczeniu i zapobieganiu nadżerkowej i nienadżerkowej postaci GERD. Przegląd objął bazę PubMed (2000-2006). Autorzy przeglądu nie przedstawili syntezy ilościowej, a jedynie omówili wyniki poszczególnych zidentyfikowanych badań pierwotnych i wtórnych oceniając skuteczność w zakresie wpływu na odczyn pH, wyleczenie nadżerek, ustąpienie objawów zgagi oraz wpływ na jakość życia. W ocenie autorów przeglądu zidentyfikowane prace wskazują, że ezomeprazol w standardowej dawce skuteczniej kontroluje pH w porównaniu do pozostałych PPI. W ocenie autorów, mimo pewnych kontrowersji należy uznać, że ezomeprazol w dawce 40 mg jest skuteczniejszy w leczeniu GERD w porównaniu z omeprazolem (20 mg), lanzoprazolem (30 mg) i pantoprazolem (40 mg). Ezomeprazol w dawce 20 mg jest również skuteczniejszy w zapobieganiu nawrotom GERD w porównaniu do lanzoprazolu w dawce 15 mg i pantoprazolu w dawce 20 mg. Według autorów trudno ocenić na ile wymienione wyżej różnice istotne statystycznie na korzyść ezomeprazolu są istotne z punktu widzenia kliniki. Autorzy nie zidentyfikowali prac porównujących ezomeprazol z rabeprazolem w leczeniu i profilaktyce GERD oraz porównania z omeprazolem w profilaktyce GERD. Zidentyfikowane dowody wskazują na porównywalną skuteczność ezomeprazolu w dawce 20 mg i omeprazolu w dawce 20 mg oraz pantoprazolu w dawce 20 mg w leczeniu nie nadżerkowej postaci GERD. Jednocześnie w powyższym wskazaniu nie zidentyfikowano prac porównujących ezomeprazol z lanzoprazolem i rabeprazolem. Autorzy nie zidentyfikowali danych pozwalających na porównanie wpływu poszczególnych PPI na jakość życia.⁶⁹

4.2.2.4 Gralnek 2006

Przegląd systematyczny piśmiennictwa i metaanaliza porównująca skuteczność ezomeprazolu z innymi PPI w leczeniu nadżerkowej postaci GERD. Przegląd objął bazy Medline i EMBASE (1995-2005) oraz inne źródła w tym dane firm farmaceutycznych. Autorzy zidentyfikowali 11 badań spełniających kryteria włączenia (w tym dane niepublikowane), z których 10 włączono do metaanalizy, która w sumie objęła populację 15 316 pacjentów. Zidentyfikowane badania porównywały ezomeprazol w dawce 40 mg z omeprazolem w dawce 20 i 40 mg, lanzoprazolem w dawce 30 mg i pantoprazolem w dawce 40 mg. Analiza wykazała, że ezomeprazol jest skuteczniejszy w porównaniu do pozostałych PPI w zakresie wyleczenia nadżerek w przebiegu GERD zarówno w 4., jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio $RR=1,10$ (95% CI: 1,05-1,15) i $RR=1,05$ (95% CI: 1,02-1,08). Analiza wykazała również, że ezomeprazol jest skuteczniejszy w zakresie ustąpienia objawów GERD w 4. tygodniu – $RR=1,08$ (95% CI: 1,05-1,11). Z wyjątkiem częstszego występowania bólów głowy w populacji leczonych ezomeprazolem – $RR=1,11$ (95% CI: 1,03-1,44), nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic między ezomeprazolem i innymi PPI w zakresie częstości występowania działań niepożądanych (biegunek, bólu brzucha, nudności i wszystkich działań niepożądanych).⁷⁰

4.2.2.5 Edwards 2009

Systematyczny przegląd piśmiennictwa połączony z metaanalizą oraz porównaniem MTC (*mixed treatment comparison*) oceniający skuteczność PPI w dawkach zgodnych z ChPL w leczeniu ciężkiej postaci nadżerkowego zapalenia przełyku w przebiegu GERD. Analiza objęła ezomeprazol w dawce 40 mg, lanzoprazol w dawce 30 mg, omeprazol w dawce 20 i 40 mg, pantoprazol w dawce 40 mg (dla rabeprazolu w dawce 20 mg nie zidentyfikowano danych). Przegląd objął bazy Cochrane, EMBASE i Medline (do października 2008). Zidentyfikowano 12 prac spełniających kryteria włączenia. W odniesieniu do ezomeprazolu, analiza wykazała, że lek ten jest bardziej skuteczny w leczeniu nadżerek przełyku w porównaniu do omeprazolu w dawce 20 mg zarówno w 4. tygodniu, jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio $OR=1,84$ (95% CI: 1,50-2,22) i $OR=1,91$ (95% CI: 1,13-2,88). W komentarzu należy podkreślić, że wg ChPL omeprazol w ciężkim zapaleniu przełyku (przedmiot analizy) stosowany jest również w dawce 40 mg.⁷¹

4.2.2.6 Edwards 2006

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanalizą badań porównujących skuteczność ezomeprazolu w dawce 40 mg z innymi PPI w dawkach zgodnych z ChPL w leczeniu GERD. Analiza porównawcza objęła lanzoprazol w dawce 30 mg, omeprazol w dawce 20 mg, pantoprazol w dawce 40 mg i rabeprazol w dawce 20 mg (ostatecznie

nie zidentyfikowano danych dla tego leku). Przegląd objął bazy Cochrane, EMBASE i Medline (do lutego 2005). Zidentyfikowano 8 prac spełniających kryteria włączenia. Analiza wykazała, że porównywane PPI mają niższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do ezomeprazolu zarówno w 4., jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio RR=0,92 (95% CI: 0,90-0,94) i RR=0,95 (95% CI: 0,94-0,97). Porównanie poszczególnych PPI wykazało, że:

- lanzoprazol ma niższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do ezomeprazolu zarówno w 4. tygodniu, jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio RR=0,95 (95% CI: 0,95-0,98) i RR=0,96 (95% CI: 0,94-0,99);
- omeprazol ma niższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do ezomeprazolu zarówno w 4. tygodniu, jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio RR=0,88 (95% CI: 0,85-0,91) i RR=0,93 (95% CI: 0,91-0,95);
- pantoprazol ma niższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do ezomeprazolu zarówno w 4. tygodniu, jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio RR=0,93 (95% CI: 0,89-0,96) i RR=0,97 (95% CI: 0,95-1,00).

Analiza wykazała również, że wyższa skuteczność ezomeprazolu występuje szczególnie u pacjentów z bardziej nasilonymi zmianami zapalnymi ocenianymi w skali Los Angeles.¹¹²

4.2.2.7 Edwards 2002

Brak pełnego tekstu, przegląd dotyczył porównania lanzoprazolu z innymi PPI w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zapobieganie nawrotom zapalenia przełyku. Autorzy przeglądu włączali badania trwające ponad 6 lub 12 miesięcy, a analizowanym punktem końcowym była remisja choroby oceniana po 6 lub 12 miesiącach. Za niepowodzenie leczenia przyjęto złożony punkt końcowy, którego składowe to pozytywny wynik endoskopii i pogorszenie objawów. W przypadku gdy taki punkt nie został opublikowany przyjmowano tylko wyniki endoskopii. Jedno badanie dotyczyło porównania lanzoprazolu 15 mg z ezomeprazolem 20 mg w okresie 6 miesięcy, w którym wykazano przewagę ezomeprazolu nad lanzoprazolem (RR = 1,09 (95% CI: 1,02; 1,17)).⁷²

4.2.2.8 Edwards 2001

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza badań porównujących skuteczność PPI w dawkach zgodnych z ChPL (ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) z omeprazolem w dawce 20 mg w leczeniu GERD. Przegląd objął bazy

EMBASE i Medline oraz wewnętrzną bazę AstraZeneca (do grudnia 2000). Zidentyfikowano 18 prac spełniających kryteria włączenia (w tym 3 prace dotyczące ezomeprazolu). Analiza wykazała, że ezomeprazol ma wyższą skuteczność w zakresie leczenia objawów GERD w porównaniu do omeprazolu zarówno w 4., jak i 8. tygodniu obserwacji – odpowiednio $RR=1,14$ (95% CI: 1,10-1,18) i $RR=1,08$ (95% CI: 1,05-1,10).⁷³

4.2.3 GERD, choroba wrzodowa, eradykacja H. Pylori

4.2.3.1 Klok 2003

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza badań dotyczących porównania skuteczności PPI w leczeniu GERD, choroby wrzodowej oraz eradykacji *Helicobacter Pylori*. Przegląd objął bazy danych Medline (1985-2002), EMBASE (1985-2002) i Cochrane Library. Do przeglądu włączono badania oceniające skuteczność leczenia GERD i choroby wrzodowej w horyzoncie nie dłuższym niż 4 tygodnie oraz skuteczność eradykacji H. Pylori w horyzoncie 7-14 dni. W przeglądzie uwzględniono jedynie badania z potwierdzonym endoskopowo GERD i chorobą wrzodową oraz badania, w których infekcja H. Pylori była potwierdzona testem ureazowym lub w oparciu o badanie endoskopowe. Ogółem do przeglądu włączono 41 badań (16 GERD, 9 choroba wrzodowa, 16 eradykacja H. Pylori). Analiza wyników dla ezomeprazolu w leczeniu GERD objęła 2 RCT i wykazała, że ezomeprazol w dawce 40 mg jest istotnie bardziej skuteczny w zakresie wyleczenia GERD (kryterium endoskopowe) w porównaniu do omeprazolu w dawce 20 mg – $RR=1,18$ (95% CI: 1,14-1,23). Analiza wyników dla ezomeprazolu w eradykacji H. Pylori objęła 2 RCT i wykazała, że skuteczność eradykacji uzyskanej przy użyciu ezomeprazolu w dawce 40 mg i omeprazolu w dawce 40 mg jest porównywalna – $RR=1,00$ (95% CI: 0,90-1,11). Autorzy nie zidentyfikowali badań oceniających ezomeprazol na tle innych PPI w leczeniu choroby wrzodowej.⁷⁴

4.2.4 GERD, choroba wrzodowa (związana z przyjmowaniem NLPZ), eradykacja H. pylori, zespół Zollingera-Ellisona

4.2.4.1 McKeage 2008

Systematyczny przegląd piśmiennictwa (zarówno prac pierwotnych jak i wtórnych) porównujący skuteczność ezomeprazolu z innymi IPP w leczeniu GERD (nadżerkowej i nie nadżerkowej), choroby wrzodowej związanej z przyjmowaniem NLPZ, eradykacji H. pylori, zespołu Zollingera-Ellisona oraz dyspepsji. Przegląd objął bazy danych Medline (1980- 27 maja 2008), EMBASE (1980-27 maja 2008) i AdisBase (1980-27 maja 2008). Włączenie badań do przeglądu oparte było przede wszystkim na opisie metod każdego z badań. O ile było to możliwe, preferowano duże, kontrolowane badania z odpowiednio stosowanymi metodami statystycznymi. Zidentyfikowano 10 publikacji analizujących

leczenie nadżerek w przebiegu GERD (3 porównania z lanzoprazolem, 3 z pantoprazolem oraz 4 z omeprazolem), 4 dotyczące leczenia podtrzymującego mającego na celu zapobieganie nawrotom zapalenia przełyku (2 porównania z lanzoprazolem, 2 porównania z pantoprazolem), 5 badań (opisanych w 2 publikacjach) dotyczących leczenia objawowego oraz 3 dotyczące fazy podtrzymującej u pacjentów z wyleczoną nienadżerkową chorobą refluksową, 4 badania dotyczące łagodzenia objawów GERD u pacjentów przyjmujących NLPZ, 2 badania dotyczące leczenia wrzodów u pacjentów przyjmujących NLPZ (porównanie z ranitydyną), 3 badania dotyczące zapobiegania powstawania wrzodów u pacjentów przyjmujących NLPZ, 10 badań dotyczących eradykacji *H. pylori*, 1 badanie dotyczące zespołu Zollingera-Ellisona oraz 2 badania dotyczące dyspepsji.

Autorzy przeglądu nie przedstawili syntezy ilościowej a jedynie omówili wyniki poszczególnych zidentyfikowanych badań pierwotnych i wtórnych oceniając skuteczność ezomeprazolu w wyżej wymienionych wskazaniach. W ocenie autorów przeglądu ezomeprazol w dawce 20 mg lub 40 mg podawanych raz dziennie skutecznie leczył zapalenie przełyku i zgagę, przy czym odsetek pacjentów z odpowiedzią był porównywalny lub wyższy od tego, jaki obserwowano podając omeprazol, lanzoprazol lub pantoprazol. Skuteczność ezomeprazolu w dawce 20 mg została stwierdzona także w przypadku leczenia podtrzymującego mającego na celu zapobieganie nawrotom nadżerkowego zapalenia przełyku (skuteczność większa niż lanzoprazolu i co najmniej taka sama jak w przypadku pantoprazolu). Ezomeprazol w dawce 20 mg lub 40 mg raz dziennie skutecznie przeciwdziałał również zgadze i innym objawom choroby refluksowej niendżerkowej (porównywalne wyniki ezomeprazolu, pantoprazolu i omeprazolu). W przypadku łagodzenia objawów GERD związanych z przyjmowaniem NLPZ ezomeprazol, leczenia oraz zapobiegania pojawiania się wrzodów spowodowanych przyjmowaniem NLPZ ezomeprazol został uznany za skuteczniejszy od placebo (objawy GERD i zapobieganie wrzodom) i ranitydyny (leczenie wrzodów). Terapia potrójna z ezomeprazolem w dawce 20 mg dwa razy dziennie lub 40 mg raz lub dwa razy dziennie była skuteczna w eradykacji *H. pylori* zarówno podczas terapii trwającej 7 jak i 10 dni oraz w leczeniu wrzodów powstałych w wyniku obecności tej bakterii. U pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz idiopatycznym nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego obserwowano kontrolę wydzielania kwasu po podawaniu ezomeprazolu w wysokich dawkach. Ezomeprazol w dawce 40 mg raz dziennie był również skuteczniejszy od placebo w łagodzeniu objawów dyspeptycznych. Podawanie ezomeprazolu u pacjentów z GERD podnosiło również jakość życia chorych.⁷⁵

4.2.5 Podsumowanie zidentyfikowanych opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 13 opracowań wtórych:

- 3 opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądu systematycznego dotyczące zastosowania ezomeprazolu w eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*;
- 8 opracowań wtórych dotyczących zastosowania ezomeprazolu w chorobie refluksowej przełyku;
- 1 opracowanie wtórne dotyczące zastosowania leku w chorobie refluksowej przełyku, chorobie wrzodowej i eradykacji *Helicobacter Pylori*;
- 1 opracowanie wtórne dotyczące GERD, choroby wrzodowej (związanej z przyjmowaniem NLPZ), eradykacji *H. pylori*, zespołu Zollingera-Ellisona.

Prace włączone są datowane na lata 2001-2009 i obejmują porównania z innymi inhibitorami pompy protonowej uwzględnionymi w niniejszej analizie.

W przypadku analiz dotyczących choroby refluksowej przełyku, we wszystkich włączonych opracowaniach wtórnych uznano, że ezomeprazol jest skuteczniejszy od pozostałych inhibitorów pompy protonowej refundowanych w Polsce (pantoprazolu, omeprazolu i lanzoprazolu) zarówno w przypadku leczenia objawowego (w tym również w ciężkiej, nadżerkowej postaci – opracowanie Edwards 2009), jak i terapii podtrzymującej. W dwóch opracowaniach odniesiono się do bezpieczeństwa ezomeprazolu na tle innych inhibitorów pompy protonowej. W opracowaniu Raghunath 2003 bezpieczeństwo ezomeprazolu i lanzoprazolu, zarówno w leczeniu nadżerek, jak i w terapii podtrzymującej, określono jako porównywalne. W pracy Gralnek 2006 porównanie bezpieczeństwa wykazało porównywalny profil częstości występowania zdarzeń niepożądanych między ezomeprazolem i innymi PPI z wyjątkiem bólu głowy, który częściej odnotowywano w grupie ezomeprazolu.

W przypadku prac dotyczących eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* w większości przypadków ustalono, że odsetek wyleczeń jest porównywalny pomiędzy pacjentami stosującymi ezomeprazol oraz tymi stosującymi omeprazol (Vergaza 2003, Gisbert 2003, Klok 2003). W jednym opracowaniu wtórnym (Wang 2006) odsetek wyleczeń był wyższy w przypadku ezomeprazolu (porównywalny w przypadku subanalizy badań o niskim ryzyku błędu systematycznego, tj. o ocenie w skali Jadad > 3).

Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne wykazały, iż ezomeprazol jest skutecznym lekiem w przypadku leczenia objawowego i podtrzymującego GERD, a także eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

4.2.6 Wykluczone opracowania wtórne

Poniżej przedstawiono opracowania wtórne, które wykluczono z niniejszej analizy wraz z przyczynami wykluczenia.

Tabela 17. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych – populacja dorosłych.

Praca	Przyczyny wykluczenia
Zhao 2008 ⁷⁶	Brak wyników specyficznych dla ezomeprazolu. Porównanie wyników leczenia eradykacji zbiorczo dla PPI w zależności od genotypu.
Yaghoobi 2010 ⁷⁷	Brak wyników specyficznych dla ezomeprazolu. Porównanie oceny wyników leczenia nadżerek zbiorczo dla PPI w zależności od stosowanej skali oceny nadżerek.
Zacny 2005 ⁷⁸	Zły komparator. Brak wyników porównawczych EZO vs PPI. Praca opisuje wyniki różnych PPI (stosowane doraźnie) w leczeniu GERD. Wyniki dla EZO są tylko w porównaniu do placebo.
Wu 2013 ⁷⁹	Zły komparator – porównanie EZO z dexlanzoprazolem w GERD.
Villoria 2008 ⁸⁰	Zły komparator – porównanie standardowych i wysokich dawek PPI w eradykacji H. Pylori.
Vakil 2004 ⁸¹	Metaanaliza bez przeglądu systematycznego.
Spencer 2000 ⁸²	Przegląd niesystematyczny.
Sigterman 2013 ⁸³	Zła interwencja i komparator - brak porównania z PPI, brak wyników dla ezomeprazolu.
Salas 2002 ⁸⁴	Brak wyników dla ezomeprazolu.
Rostom 2002 ⁸⁵	Zła interwencja i komparator - brak porównania z PPI, brak wyników dla ezomeprazolu.
Rohss 2004 ⁸⁶	Metaanaliza bez przeglądu systematycznego.
Regenbogen 2012 ⁸⁷	Zły komparator. Brak wyników porównawczych EZO vs PPI.
Neumann 2009 ⁸⁸	Brak wyników dla ezomeprazolu.
McCull 2005 ⁸⁹	Metaanaliza bez przeglądu systematycznego.
Khuroo 2005 ⁹⁰	Brak wyników dla ezomeprazolu.
Karkos 2006 ⁹¹	Zły komparator. Brak wyników porównawczych EZO vs PPI. Zła populacja – pacjenci z refluksem krtaniowo-gardłowym bez doprecyzowania obecności objawów przełykowych.
Kadayifci 2006 ⁹²	Przegląd systematyczny ograniczony do populacji tureckiej.
Guimaraes 2010 ⁹³	Praca poglądowa o cechach przeglądu systematycznego, ale bez prezentacji wyników.
Gatta 2007 ⁹⁴	Brak wyników dla ezomeprazolu. Zły komparator - brak wyników porównawczych EZO vs PPI.
Ford 2006 ⁹⁵	Brak wyników dla ezomeprazolu. Zły komparator - brak wyników porównawczych EZO vs PPI.
Estborn 2008 ⁹⁶	Przegląd niesystematyczny. Zły komparator - brak wyników porównawczych EZO vs PPI.
Elmazariqy 2013 ⁹⁷	Protokół przeglądu – brak wyników
Dean 2004 ⁹⁸	Brak wyników dla ezomeprazolu. Zły komparator – brak wyników porównawczych EZO vs PPI.
Chong 2003 ⁹⁹	Brak wyników dla ezomeprazolu.
McQuaid 2005 ¹⁰⁰	Zła populacja – przegląd systematyczny prac dotyczących leczenia zgagi bez konieczności objawów GERD.
Gatta 2009 ¹⁰¹	Brak wyników specyficznych dla ezomeprazolu. Porównanie terapii sekwencyjnej z terapią potrójną.
Nyssen 2014 ¹⁰²	Abstrakt konferencyjny.
Kale-Pradhan 2002 ¹⁰³	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Vachhani 2009 ¹⁰⁴	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
Uzair 2013 ¹⁰⁵	Protokół przeglądu – brak wyników.
Tonini 2001 ¹⁰⁶	Przegląd niesystematyczny.
Tighe 2010 ¹⁰⁷	Protokół przeglądu – brak wyników.
McNicholl 2010 ¹⁰⁸	Abstrakt konferencyjny.
McNicholl 2012 ¹⁰⁹	Zła interwencja – protokoły eradykacji niezgodne z ChPL dla ezomeprazolu.

Zhang 2013a¹¹⁰

Zła interwencja – protokoły eradykacji niezgodne z ChPL dla ezomeprazolu.

Zhang 2013b^{111*}

Brak wyników dla ezomeprazolu. Zły komparator – brak wyników porównawczych EZO vs PPI.

4.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego – skala Jadad

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania[†]:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

* Praca wskazana przez AOTM w piśmie MZ-PLR-4610-748(1)/KB/14 – praca ta nie jest identyfikowana przez kwerendy w bazach bibliograficznych

† Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku						
Ezomeprazol vs pantoprazol						
Labenz 2005b	1	0	1	1	1	4
Glatzel 2006	1	1	1	0	0	3
Bardhan 2007	1	1	1	1	1	5
Gillessen 2004	1	0	1	1	0	3
Vcev 2006	1	0	0	0	0	1
Scholten 2003	1	0	1	1	0	3
Ezomeprazol vs omeprazol						
Kahrillas 2000	1	1	1	1	1	5
Richter 2001	1	1	1	1	1	5
Schmitt 2006	1	1	1	1	1	5
Ezomeprazol vs lanzoprazol						
Castell 2002	1	1	1	1	1	5
Fennerty 2005	1	1	1	1	1	5
Howden 2002	1	0	1	1	1	4
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku						
Ezomeprazol vs pantoprazol						
Labenz 2005a	1	0	1	0	1	3
Goh 2007	1	0	1	0	0	2
Scholten 2007	1	1	1	0	0	3
Ezomeprazol vs lanzoprazol						
Lauritsen 2003	1	0	1	1	1	4
Devault 2006	1	1	1	0	1	4
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)						

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Ezomeprazol vs pantoprazol						
Monnikes 2005	1	0	1	0	0	2
Ezomeprazol vs omeprazol						
Armstrong 2004	1	0	1	0	0	2
Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori						
Ezomeprazol vs omeprazol						
Subei 2007	1	0	1	0	0	2
Veldhuyzen 2000	1	0	1	0	0	2
Tulassay 2001	1	0	1	1	0	3
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ						
Ezomeprazol vs placebo						
Hawkey 2005	1	0	1	0	1	3
Hawkey 2007	1	0	1	0	1	3
Scheiman 2006	1	1	1	0	1	4
Omeprazol vs placebo						
Cullen 1998	1	0	1	0	1	3
Hawkey 1998	1	0	1	0	1	3
Ekstrom 1996	1	0	1	1	0	3
Pantoprazol vs placebo						
Holtmann 2011	1	1	1	1	0	4
Lanzoprazol vs placebo						
Graham 2002	1	0	1	0	1	3
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA						
Ezomeprazol vs placebo						
Scheiman 2011 (OBERON)	1	1	1	1	1	5

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Yeomans 2008	1	1	1	1	1	5

Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań można średnio ocenić jako umiarkowane (średnia ze wszystkich włączonych badań: 3,6).

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

Ezomeprazol vs pantoprazol

W przypadku dwóch badań (Labenz 2005a, Bardhan 2007) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie. Maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, otrzymało badanie Bardhan 2007, natomiast badanie Labenz 2005a otrzymało 4 punkty. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowego opisu zaślepienia randomizacji, w związku z czym niemożliwa była weryfikacja metody przeprowadzenia randomizacji.

W przypadku 3 innych badań (Glatzel 2006, Gillessen 2004, Scholten 2003) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako umiarkowane – uzyskały one po 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji spowodowane było takimi czynnikami, jak: brak szczegółowego opisu zaślepienia randomizacji (Gillessen 2004, Scholten 2003), brak dokładnego opisu metody zaślepienia (Glatzel 2006) oraz brak precyzyjnego opisu przyczyn nieukończenia badania (Glatzel 2006, Gillessen 2004, Scholten 2003).

Badanie Vcev 2006 charakteryzuje wysokie ryzyko błędu systematycznego, na co wskazuje otrzymany zaledwie jeden punkt w skali Jadad (jest to punkt za przeprowadzenie randomizacji).

Ezomeprazol vs omeprazol

Wszystkie badania – Kahrillas 2000, Richter 2001 i Schmitt 2006 – porównujące ezomeprazol z omeprazolem otrzymały maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, co cechuje badania o niskim ryzyku błędu systematycznego.

Ezomeprazol vs lanzoprazol

Wszystkie badania porównujące ezomeprazol z lanzoprazolem cechuje niskie ryzyko błędu systematycznego. 4 punkty otrzymało badanie Howden 2002, natomiast pozostałe badania otrzymały maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów. Przyczyną obniżenia punktacji w badaniu Howden 2002 był brak szczegółowego opisu zaślepienia randomizacji.

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Ezomeprazol vs pantoprazol

Wszystkie 3 badania porównujące ezomeprazol z pantoprazolem (Labenz 2005b, Goh 2007, Scholten 2007) cechowało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego – uzyskały od 2 do 3 punktów w skali Jadad. 2 punkty uzyskało badanie Goh 2007,

natomiast pozostałe badania otrzymały po 3 punkty. Obniżenie punktacji we wszystkich badaniach było spowodowane brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia próby. W przypadku 2 badań (Labenz 2005b, Goh 2007) nie zidentyfikowano dodatkowo szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji, w związku z czym niemożliwe było zweryfikowanie metody przeprowadzenia randomizacji. W 2 badaniach (Goh 2007, Scholten 2007) zabrakło również precyzyjnego przedstawienia przyczyn nieukończenia badania dla każdej z rozpatrywanych interwencji.

Ezomeprazol vs lanzoprazol

Oba badania – Lauritsen 2003 i Devault 2006 – porównujące ezomeprazol z lanzoprazolem cechuje nisko ryzyku błędu systematycznego, na co wskazuje otrzymana liczba punktów w skali Jadad, tj. 4. Obniżenie punktacji spowodowane było brakiem dokładnych informacji na temat zaślepienia randomizacji w pierwszym z badań oraz brakiem opisu metody zaślepienia próby w drugim badaniu, co uniemożliwiło w efekcie końcowym weryfikację metody przeprowadzenia zaślepienia.

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

Ezomeprazol vs pantoprazol

Badanie Monnikes 2005 porównujące ezomeprazol z pantoprazolem otrzymało 2 punkty w skali Jadad, co cechuje badania o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowych informacji o metodzie zaślepienia randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia próby, w związku z czym niemożliwe jest zweryfikowanie metody przeprowadzenia randomizacji oraz zaślepienia próby. W badaniu nie przedstawiono również dokładnego opisu przyczyn nieukończenia badania.

Ezomeprazol vs omeprazol

Badanie Armstrong 2004 porównujące ezomeprazol z omeprazolem otrzymało 2 punkty w skali Jadad, co cechuje badania o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. Przyczyną obniżenia punktacji był brak szczegółowych informacji o metodzie zaślepienia randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia próby, w związku, z czym niemożliwe jest zweryfikowanie metody przeprowadzenia randomizacji oraz zaślepienia próby. W badaniu nie przedstawiono również dokładnego opisu przyczyn nieukończenia badania.

Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*

Ezomeprazol vs omeprazol

Wszystkie 3 badania porównujące ezomeprazol z omeprazolem (Subei 2007, Veldhuyzen 2000, Tulassay 2001) cechowało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego – uzyskały od 2 do 3 punktów w skali Jadad. 3 punkty uzyskało badanie Tulassay 2001, natomiast pozostałe badania otrzymały po 2 punkty. Obniżenie

punktacji we wszystkich badaniach spowodowane było brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji oraz brakiem precyzyjnego przedstawienia przyczyn nieukończenia badania. W przypadku 2 badań (Subei 2007, Veldhuyzen 2000) nie zidentyfikowano również szczegółowego opisu metody zaślepienia próby, w związku z czym niemożliwe jest zweryfikowanie przeprowadzenia zaślepienia próby.

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Ezomeprazol vs placebo

W przypadku jednego badania (Scheiman 2006) ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie (badanie otrzymało 4 punkty w skali Jadad). Obniżenie punktacji spowodowane było jedynie brakiem dokładnego opisu metody zaślepienia próby, co uniemożliwiło weryfikację metody przeprowadzenia zaślepienia.

Dwa pozostałe badania (Hawkey 2005, Hawkey 2007) porównujące ezomeprazol z placebo cechuje umiarkowane ryzyko błędu systematycznego, na co wskazują otrzymane 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji w tych badaniach spowodowane było brakiem dokładnego opisu metody zaślepienia randomizacji oraz próby.

Omeprazol vs placebo

Wszystkie 3 badania porównujące omeprazol z placebo (Cullen 1998, Hawkey 1998, Ekstrom 1998) cechowało umiarkowane ryzyko błędu systematycznego – uzyskały po 3 punkty w skali Jadad. Obniżenie punktacji we wszystkich badaniach spowodowane było brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji, przez co niemożliwe było zweryfikowanie metody przeprowadzenia randomizacji. W przypadku 2 badań (Cullen 1998, Hawkey 1998) nie zidentyfikowano również szczegółowego opisu metody zaślepienia próby, natomiast w badaniu Ekstrom 1998 brak jest precyzyjnego opisu przyczyn nieukończenia badania.

Pantoprazol vs placebo

Badanie Holtmann 2011 otrzymało 4 punkty w skali Jadad, co cechuje badania o niskim ryzyku błędu systematycznego. Przyczyną obniżenia punktacji był brak precyzyjnego przedstawienia przyczyn nieukończenia badania w grupie pantoprazolu i placebo.

Lanzoprazol vs placebo

Badanie Graham 2002 porównujące lanzoprazol z placebo otrzymało 3 punkty w skali Jadad, co cechuje badania o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego. Obniżenie punktacji spowodowane było brakiem szczegółowego opisu metody zaślepienia randomizacji oraz brakiem precyzyjnego opisu metody zaślepienia próby, w związku z czym niemożliwe jest zweryfikowanie przeprowadzenia randomizacji oraz zaślepienia próby.

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA

Esomeprazol vs placebo

Oba badania – Scheiman 2011 i Yeomans 2008 – porównujące esomeprazol z placebo otrzymały maksymalną możliwą liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów, co cechuje badania o niskim ryzyku błędu systematycznego.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu w następujących wskazaniach:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - dawkowanie ezomeprazolu: 40 mg/1 x na dobę przez 4 tyg.;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - dawkowanie ezomeprazolu: 20 mg/1 x na dobę;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - dawkowanie ezomeprazolu: 20 mg/1 x na dobę;
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - dawkowanie ezomeprazolu: 20 mg ezomeprazolu + 1000 mg amoksycyliny + 500 mg klarytromycyny/2 x na dobę przez 7 dni;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ:
 - dawkowanie ezomeprazolu: 20 mg/1 x na dobę.

Dla pozostałych wskazań, tj. leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ, przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów, zespół Zollingera-Ellisona nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

5.1 Skuteczność

W poniższym rozdziale przedstawiono analizę skuteczności ezomeprazolu na tle innych refundowanych w Polsce inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu) oraz na tle placebo w przypadku, gdy brak było danych umożliwiających porównanie z aktywnym komparatorem.

Skuteczność ezomeprazolu analizowano w następujących wskazaniach:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD);
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzano metaanalizę danych. Metaanalizy danych z poszczególnych badań przedstawiono dla porównań ezomeprazolu z poszczególnymi komparatorami i zbiorczo dla porównania ezomeprazolu z wszystkimi PPI.

Metaanalizy zobrazowano również na wykresach typu *forest plot* wygenerowanych za pomocą programu Review Manager. Ze względu na specyfikę oprogramowania, wykresy przedstawiono oddzielnie dla poszczególnych wskazań. Ze względów technicznych na rysunkach zastosowano zmienny model danych dla wszystkich subgroup w momencie, kiedy dla części subgroup I^2 było poniżej 50%, a dla części – powyżej.

5.1.1 Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

5.1.1.1 Ezomeprazol vs pantoprazol

Do analizy włączono następujące badania kliniczne porównujące ezomeprazol w dawce 40 mg raz na dobę z pantoprazolem w dawce 40 mg raz na dobę:

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.1.1.1 Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 5. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs pantoprazol – 8 tygodni leczenia.

	ezomeprazol	pantoprazol	Odds Ratio	Odds Ratio

5.1.1.1.2 Opanowanie zgagi

Badanie	Nasilenie zgagi	ezomeprazol	pantoprazol	OR (95% CI)	Wartość p

5.1.1.1.3 Odsetek dni wolnych od zgagi

* W badaniach porównujących ezomeprazol z omeprazolem raportowano wyłącznie odsetek dni bez zgagi, nie analizowano natomiast pory nocnej.

		ezomeprazol		pantoprazol	
Badanie	Horyzont czasu				

5.1.1.2 Ezomeprazol vs omeprazol

[Redacted text block]

5.1.1.2.1 Wyleczenie zapalenia przelyku potwierdzone endoskopowo

[Redacted text block]

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	esomeprazol	omeprazol	OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

esomeprazol	omeprazol	Odds Ratio	Odds Ratio
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

esomeprazol	omeprazol	Odds Ratio	Odds Ratio
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Horyzont czasu	esomeprazol		omeprazol	

5.1.1.2.4 Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi

Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	esomeprazol		omeprazol	

Badanie		Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	

5.1.1.3 Ezomeprazol vs lanzoprazol

[Redacted text block]

5.1.1.3.1 Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo

[Redacted text block]

* W publikacji Castell 2002 w jednym miejscu pojawia się informacja, że tydzień 4. obejmuje oceny endoskopowe do 42. dnia, natomiast tydzień 8. – do końcowej wizyty, jednak wartości traktowane są w publikacji jako 4. i 8. tydzień.

5.1.1.3.2 Opanowanie zgagi

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zgagi	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		1	2	3	1	2	3			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]										

[Redacted text]

Ezomeprazol	Lanzoprazol	Odds Ratio	Odds Ratio
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.1.3.3 Ustąpienie objawów

[Redacted text]

Badanie	Objaw	Nasilenie objawów	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
			1	2	3	1	2	3		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

esomeprazol pozostałe PPI Mean Difference Mean Difference

[Redacted text]

5.1.1.3.5 Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi

[Redacted text]



Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	esomeprazol	lanzoprazol
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.1.3.6 Liczba dni do trwałego opanowania zgagi

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		lanzoprazol	
			OR	95% CI	OR	95% CI
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

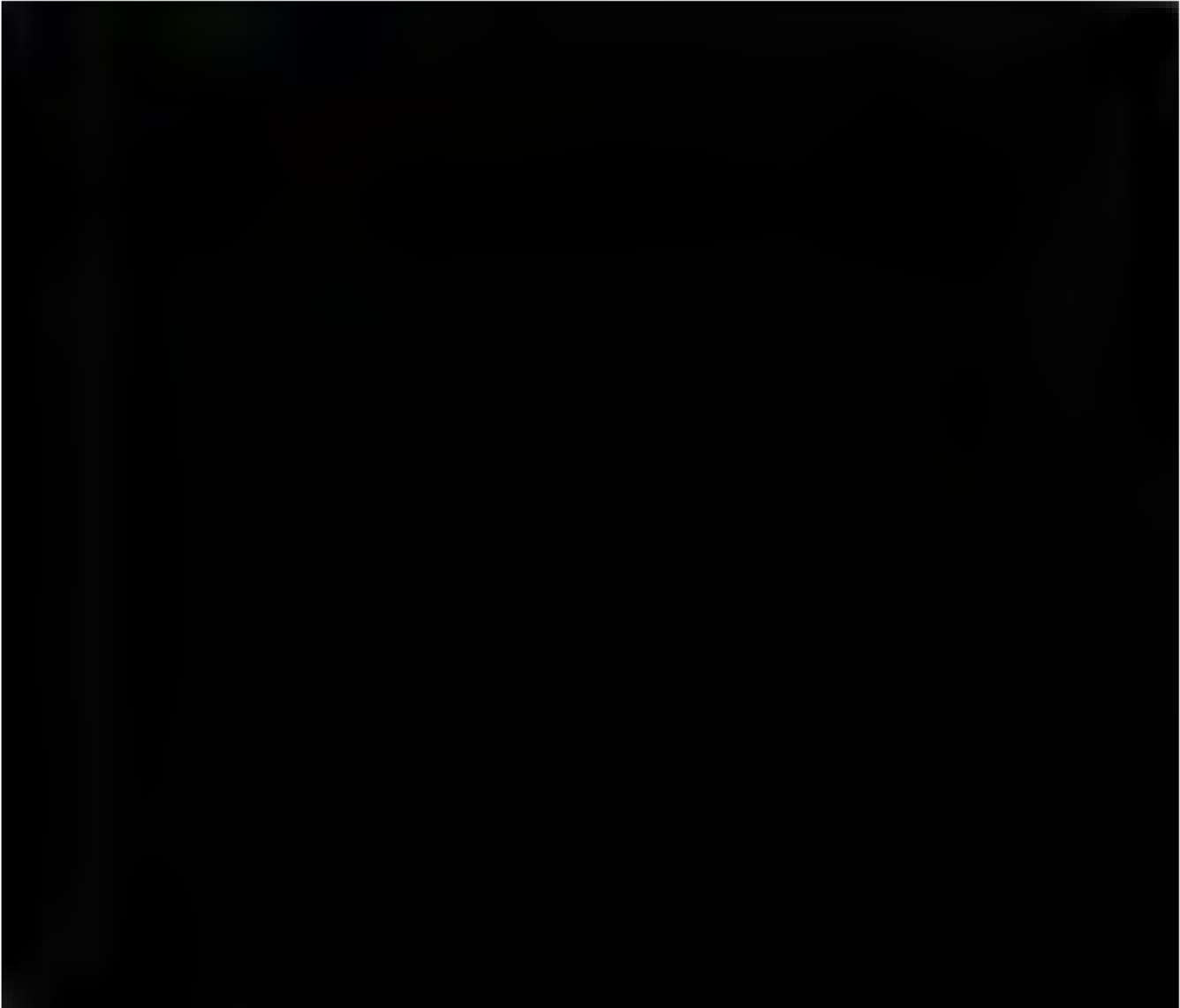
5.1.1.4 Ezomeprazol vs inne PPI

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

5.1.1.4.1 Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo

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

Komparator	Submetaanaliza	OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)	referencja
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

5.1.1.4.2 Opanowanie zgagi

[Redacted]

Komparator	Submetaanaliza	OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)	Referencja
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I

[Redacted]

[Redacted]

5.1.2 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

5.1.2.1 Leczenie stałe

[Redacted]

5.1.2.1.1 Ezomeprazol vs pantoprazol

[Redacted]

5.1.2.1.1.1 Utrzymanie remisji

[Redacted text block]

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		I	II	III	I	II	III		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

5.1.2.1.1.2 Ustąpienie objawów

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol				pantoprazol				OR (95% CI)	Wartość P
		1	2	3	4	1	2	3	4		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.2.1.2 Ezomeprazol vs lanzoprazol

[Redacted text]

5.1.2.1.2.1 Utrzymanie remisji

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

5.1.2.1.2.2 Ustąpienie objawów

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.2.2 Leczenie doraźne

[Redacted text]

5.1.2.2.1 Ezomeprazol vs pantoprazol

[Redacted text]

- Scholten 2007.

5.1.2.2.1.1 Stopień nasilenia objawów

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie objawów	Objaw	esomeprazol		pantoprazol	

5.1.2.2.1.2 Zużycie tabletek

[Redacted text]

Badanie	Zużycie tabletek	esomeprazol		pantoprazol	

5.1.3 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

5.1.3.1 Ezomeprazol vs pantoprazol

[Redacted text]

5.1.3.1.1 Liczba dni do pierwszego opanowania objawów GERD

[Redacted text]

Badanie	ezomeprazol		pantoprazol		WMD (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.3.1.2 Liczba dni do trwałego opanowania objawów GERD

[Redacted text]

Badanie	ezomeprazol		pantoprazol		WMD (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.3.2 Ezomeprazol vs omeprazol

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zgagi	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		I	II	III	I	II	III		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.1.3.2.3 Kontrola innych objawów niż zgaga

[redacted]

Badanie	Nasilenie objawów	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.1.3.2.4 Odsetek dni lub nocy bez zgagi

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	
		n	%	n	%

5.1.3.2.5 Liczba dni do trwałego opanowania zgagi

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	
			n	%	n	%

5.1.4 Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori

[Redacted text block]

5.1.4.1 Ezomeprazol vs omeprazol

5.1.4.1.1 Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori

[Redacted text block]

Badanie	ezomeprazol		omeprazol		OR (95% CI)	Wartość p
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

ezomeprazol	omeprazol	Odds Ratio	Odds Ratio
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.5 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

5.1.5.1 Ezomeprazol vs placebo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.5.1.1 Powstawanie wrzodów trawiennych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

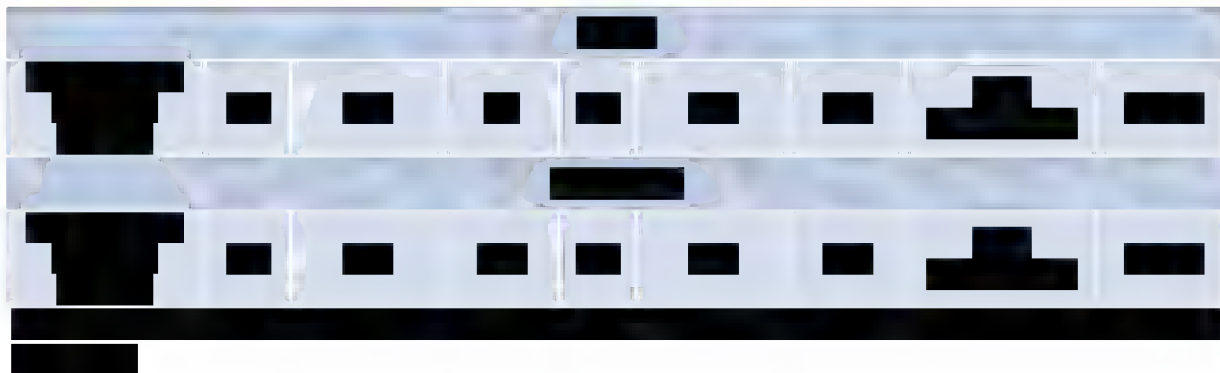
Badanie	esomeprazol			placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	esomeprazol	placebo	Odds Ratio	Odds Ratio
[Redacted Content]				

5.1.5.1.2 Wyniki kwestionariusza GSRs – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach

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

Badanie	esomeprazol		placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



5.1.5.2 Analiza pośrednia - ezomeprazol vs omeprazol

[Redacted text block]

5.1.5.2.1 Ocena heterogeniczności

[Redacted text block]

5.1.5.2.2 Powstawanie wrzodów trawiennych

[Redacted text block]

Analizowany rodzaj wrzodów	Porównanie bezpośrednie – random model (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)

5.1.5.2.3 Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach

[Redacted text]

Analizowany rodzaj wrzodów	Porównanie bezpośrednie WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie WMD (95% CI)

5.1.6 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA

5.1.6.1 Ezomeprazol vs placebo

[Redacted text]

5.1.6.1.1 Powstawanie wrzodów trawiennych

[Redacted text]

Badanie	esomeprazol	placebo	OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.1.6.1.2 Ustąpienie objawów

Badanie	Nasilenie objawów	esomeprazol	placebo	OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

The table consists of approximately 10 rows of data. Each row contains several columns of information. The first column appears to contain patient identifiers or case numbers, which are mostly redacted. The second column contains text, likely patient names or descriptions, also mostly redacted. The third and fourth columns contain numerical data, possibly representing counts or measurements, with some visible values like '1' and '2'. The fifth and sixth columns contain text, likely related to clinical observations or outcomes, with some redacted. The seventh and eighth columns contain numerical data, possibly representing scores or percentages, with some visible values like '100' and '1000'. The ninth and tenth columns contain text, likely related to treatment or follow-up, with some redacted. The table is mostly obscured by black redaction boxes.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

	esomeprazol	placebo	Odds Ratio	Odds Ratio
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.1.6.1.3 Utrzymanie remisji w zakresie objawów

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	esomeprazol	placebo	OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



5.2 Bezpieczeństwo

W poniższym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa ezomeprazolu na tle innych refundowanych w Polsce inhibitorów pompy protonowej (omeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu) oraz na tle placebo w przypadku, gdy brak było danych umożliwiających porównanie z aktywnym komparatorem.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych.

Tam gdzie było to możliwe, przeprowadzano metaanalizę danych. Metaanalizy danych z poszczególnych badań przedstawiono dla porównań ezomeprazolu z:

- poszczególnymi komparatorami w obrębie danego wskazania;
- wszystkimi komparatorami łącznie w obrębie danego wskazania;
- poszczególnymi komparatorami w obrębie wszystkich wskazań;
- wszystkimi komparatorami w obrębie wszystkich wskazań.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

5.2.1.2 Porównanie pośrednie

[Redacted]

5.2.1.2.1 Ocena heterogeniczności

[Redacted]

5.2.1.2.2 Wyniki porównania pośredniego

[Redacted]

[Redacted]

	(OR 95%CI)		(OR 95%CI)

5.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

5.2.2.1 Porównania bezpośrednie

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

5.2.2.2 Porównanie pośrednie – ezomeprazol vs inne PPI

[Redacted text]

[Redacted text block]

5.2.2.2.1 Ocena heterogeniczności

[Redacted text block]

5.2.2.2.2 Wyniki porównania pośredniego

[Redacted text block]

Wskaźnik	Porównanie bezpośrednie - random model (OR 95%CI)	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

5.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.3.1 Porównania bezpośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

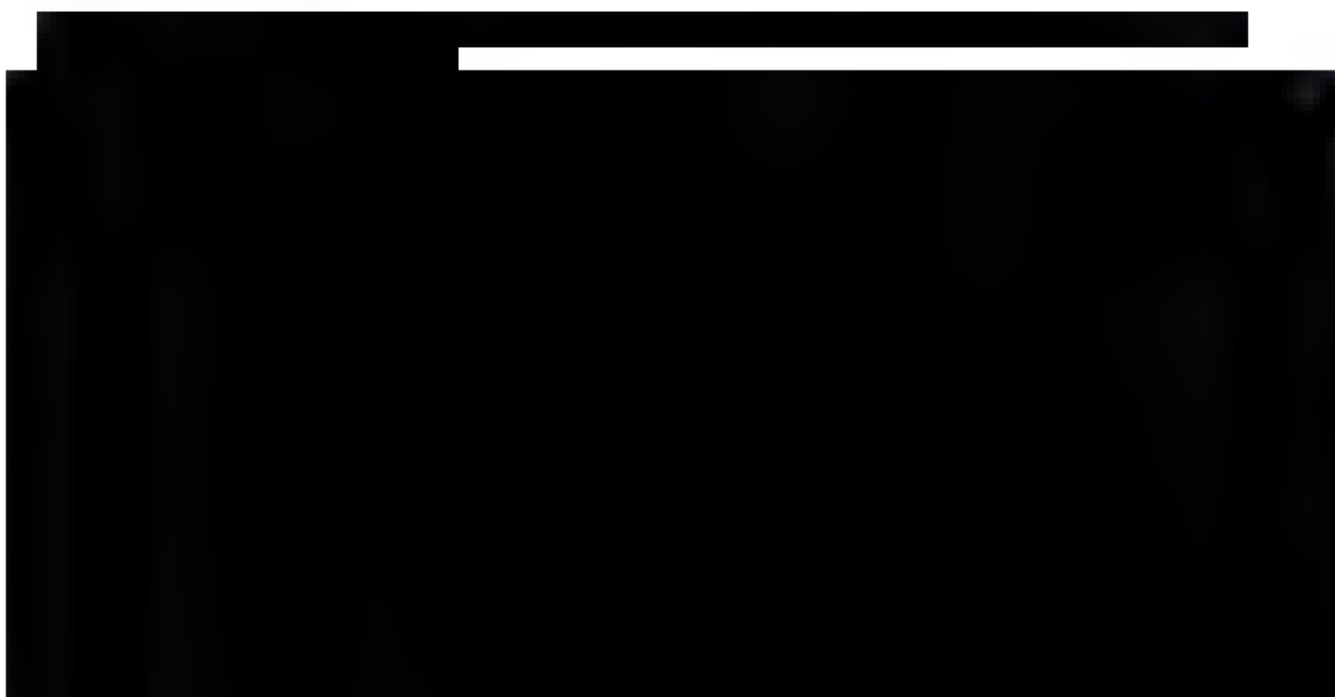
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie	Ezomeprazol	Komparator	OR (95% CI)	Wartość p
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A table with multiple rows and columns, where the content is almost entirely obscured by black redaction bars. Only a few small black squares are visible in the top row, possibly representing data points or headers.A large rectangular area of the document is completely redacted with a solid black fill, covering several paragraphs of text.

5.2.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W niniejszym podrozdziale analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które skutkowały przerwaniem stosowania leku.

5.2.4.1 Porównania bezpośrednie

A table with five rows, where the content is completely obscured by black redaction bars.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

5.2.4.2.1 Ocena heterogeniczności

[Redacted text block]

5.2.4.2.2 Wyniki porównania pośredniego

[Redacted text block]

Wskazanie	Porównanie bezpośrednie - random model (OR 95%CI)	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	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]

Ezomeprazol	Komparator	Odds Ratio	Odds Ratio
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

Emergency / Hospital Q14- Patis Q14- Patis

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Etamoxazol Komparator Odds Ratio Odds Ratio

[REDACTED]

[Redacted]

Esomeprazol Komparator Odds Ratio Odds Ratio

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

Esomeprazol Komparator Odds Ratio Odds Ratio

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu (preparat Helides®) w:

- leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
- długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
- leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GERD);
- eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*;
- zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ;
- zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA.

Preparat oceniano na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (pantoprazol, omeprazol, lanzoprazol).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Ze względu na ograniczone dane pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu z aktywnymi komparatorami w przypadku wskazań dotyczących zapobiegania chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ, wykonano porównania pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Do dnia 24.07.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu 34 opracowania pierwotne, które dotyczyły 32 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio ezomeprazol z aktywnym leczeniem w obrębie wskazania *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ/ASA*. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu włączono:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 7 publikacji opisujących 6 badań klinicznych (EXPO, Glatzel 2006, Bardhan 2007, Gillesen 2004, Vcev 2006, Scholten 2003);
 - ezomeprazol vs omeprazol: 4 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Kahrillas 2000, Richter 2001, Schmitt 2006);
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 4 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Castell 2002, Fennerty 2005, Howden 2002);

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 3 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (EXPO, EMANCIPATE, Scholten 2007);
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 3 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (METROPOLE, Devault 2006);
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - badania vs pantoprazol: 2 publikacje opisujące 1 badanie kliniczne (Monnikes 2005);
 - badania vs omeprazol: 2 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (Armstrong 2004 (A i C));
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - ezomeprazol vs omeprazol: 3 publikacje opisujące 3 badania kliniczne (Subei 2007, Veldhuyzen 2000, Tulassay 2001);
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ:
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie NLPZ: 3 publikacje opisujące 6 badań klinicznych (Hawkey 2005 (NASA1, SPACE1), Hawkey 2007 (NASA2, SPACE2), Sheiman 2006 (VENUS, PLUTO));
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie ASA: 3 publikacje opisujące 2 badania kliniczne (OBERON, Yeomans 2008).

Do analizy włączono również 5 prac porównujących komparatory z placebo we wskazaniu *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ* na użytek porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego ezomeprazol z aktywnymi komparatorami spełniającego kryteria włączenia dotyczącego długotrwałego stosowania ASA.

Ogółem, do analizy włączono włączono:

- 3 prace porównujące omeprazol z placebo (Hawkey 1998, Cullen 1998, Ekstrom 1996);
- 1 pracę porównującą pantoprazol z placebo (Holtmann 2011);
- 1 pracę porównującą lanzoprazol z placebo (Graham 2002).

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 13 prac dotyczących ezomeprazolu mających charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanych wskazaniach.

Ryzyko błędu systematycznego włączonych do analizy badań można średnio ocenić jako umiarkowane. Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
 - Ezomeprazol vs pantoprazol – zakres 1-5 punktów;
 - Ezomeprazol vs omeprazol – zakres 5 punktów;

- Ezomeprazol vs lanzoprazol – zakres 4-5 punktów.
- Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
 - Ezomeprazol vs pantoprazol – zakres 2-3 punkty;
 - Ezomeprazol vs lanzoprazol – zakres 4 punkty.
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)
 - Ezomeprazol vs pantoprazol – 2 punkty;
 - Ezomeprazol vs omeprazol – 2 punkty.
- Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*
 - Ezomeprazol vs omeprazol – zakres 2-3 punkty.
- Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ
 - Ezomeprazol vs placebo – zakres 3-4 punkty;
 - Omeprazol vs placebo – zakres 3 punkty;
 - Pantoprazol vs placebo – 4 punkty;
 - Lanzoprazol vs placebo – 3 punkty.
- Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA
 - Ezomeprazol vs placebo – zakres 5 punktów.

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo,
 - opanowanie zgagi,
 - odsetek dni wolnych od zgagi,
 - odsetek nocy wolnych od zgagi,
 - liczba dni do pierwszego opanowania zgagi,
 - liczba dni do trwałego opanowania zgagi,
 - ustąpienie objawów;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - leczenie stałe:
 - utrzymanie remisji (ocena endoskopowa + brak objawów),
 - ustąpienie objawów;
 - leczenie doraźne:
 - nasilenie objawów,
 - zużycie tabletek;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - liczba dni do pierwszego opanowania objawów,
 - liczba dni do trwałego opanowania objawów,
 - opanowanie zgagi,
 - kontrola zgagi,
 - odsetek dni lub nocy bez zgagi,

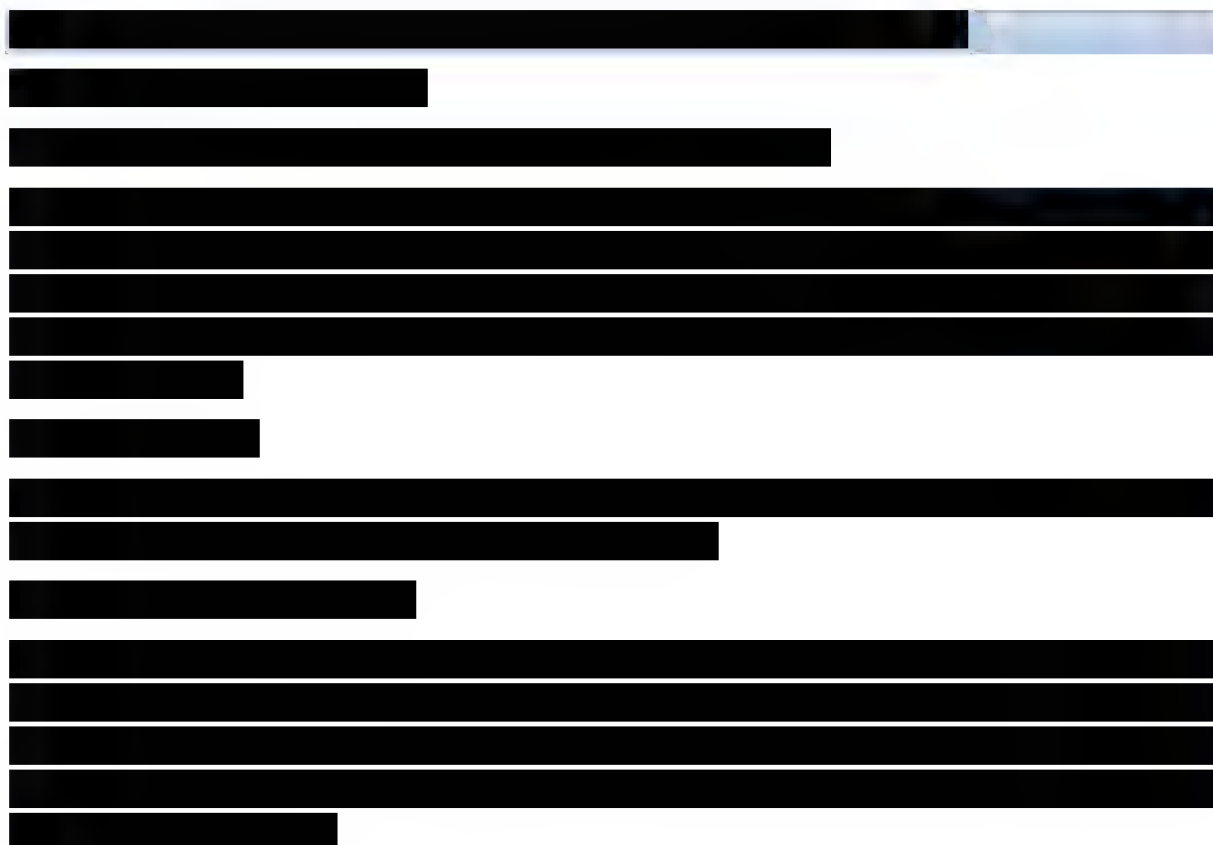
- liczba dni do trwałego opanowania zgagi;
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - eradykacja zakażenia;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - wyniki kwestionariusza GSRS;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA:
 - powstawanie wrzodów trawiennych,
 - ustąpienie objawów,
 - utrzymanie remisji w zakresie objawów;

W zakresie bezpieczeństwa we wszystkich analizowanych wskazaniach oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Skuteczność



[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

6.3 Wyniki innych analiz

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

6.4 Siła dowodów

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

W przypadku wskazania dotyczącego leczenia nadżerek zidentyfikowano łącznie 12 randomizowanych badań klinicznych – najwięcej, 6 dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem, 3 dla porównania ezomeprazolu z omeprazolem i 3 dla porównania ezomeprazolu z lanzoprazolem. Wszystkie badania były wieloośrodkowe, jedno z badań przeprowadzono w 14 krajach. Ezomeprazol stosowano łącznie w licznej grupie – u 8149 pacjentów (2441 w badaniach vs pantoprazol, 2445 w badaniach vs omeprazol i 3263 w badaniach vs lanzoprazol). W skali Jadad ryzyko popełnienia błędu systematycznego było od umiarkowanego do niskiego w poszczególnych porównaniach (umiarkowana ocena w przypadku porównania z pantoprazolem, wysoka w przypadku porównań z pozostałymi dwoma komparatorami). Zakres ocen Jadad dla wszystkich porównań wyniósł 1-5 (1-5 dla badań vs pantoprazol, 5 dla badań vs omeprazol i 4-5 dla badań vs lanzoprazol).

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu we wskazaniu *leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku* można ocenić jako relatywnie wysoką. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 65. Siła dowodów – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad	
		esomeprazol	komparator			
pantoprazol	6	2441	2476	wiele	1-5	1-5
omeprazol	3	2445	2430	wiele	5	
lanzoprazol	3	3263	3261	wiele	4-5	

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

W przypadku długotrwałego stosowania w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku do analizy włączono łącznie 5 badań – 3 vs pantoprazol i 2 vs lanzoprazol. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego ezomeprazol z omeprazolem, co obniża siłę dowodów. Włączone badania były wieloośrodkowe. Ezomeprazol stosowano w nich w licznej grupie pacjentów – 3260. Średnia ocena w skali Jadad dla wszystkich badań w tym wskazaniu była umiarkowana – zakres ocen wyniósł 2-4 punkty (2-3 dla badań vs pantoprazol i 4 dla badań vs lanzoprazol).

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu we wskazaniu *długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku* można ocenić jako umiarkowaną. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki

poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 66. Siła dowodów – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad	
		esomeprazol	komparator			
pantoprazol	3	2144	2124	wiele	2-3	2-4
lanzoprazol	2	1116	1109	wiele	4	

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

W przypadku wskazania dotyczącego leczenia objawowego choroby refluksowej przełyku (GERD) do analizy włączono łącznie 3 badania – 1 porównujące ezomeprazol i pantoprazol i 2 porównujące ezomeprazol i omeprazol. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego ezomeprazol z lanzoprazolem, co obniża siłę dowodów. Włączone badania były wieloośrodkowe. Ezomeprazol stosowano w nich w relatywnie licznej grupie pacjentów – 1025. Średnia ocena w skali Jadad dla wszystkich badań w tym wskazaniu była umiarkowana – oba badania uzyskały po 2 punkty.

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu w niniejszym wskazaniu można ocenić jako umiarkowaną. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 67. Siła dowodów – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad	
		esomeprazol	komparator			
pantoprazol	1	266	263	wiele	2	2
omeprazol	2	759	768	wiele	2	

Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*

W przypadku wskazania dotyczącego eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* do analizy włączono łącznie 3 badania – wszystkie porównujące ezomeprazol z omeprazolem. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego ezomeprazol z lanzoprazolem lub pantoprazolem, co obniża siłę dowodów. Włączone badania były wieloośrodkowe. Ezomeprazol stosowano w nich w niezbyt licznej grupie pacjentów,

wynoszącej 604 osoby. Zakres ocen w skali Jadad dla wszystkich badań w tym wskazaniu wyniósł 2-3 punkty (umiarkowana jakość).

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu w porównaniu do omeprazolu we wskazaniu dotyczącym *eradykacji zakażenia Helicobacter Pylori* można ocenić jako umiarkowaną. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 68. Siła dowodów – eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*.

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad
		ezomeprazol	komparator		
omeprazol	3	604	603	wiele	2-3

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

W przypadku wskazania dotyczącego zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z długotrwałym stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych do porównania pośredniego włączono łącznie 6 badań dla ezomeprazolu oraz 5 badań dla komparatorów (3 dla pantoprazolu, po 1 dla omeprazolu i lanzoprazolu). Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego ezomeprazol z aktywnymi komparatorami, co obniża siłę dowodów. Włączone badania były wieloośrodkowe. Ezomeprazol stosowano w nich w dość licznej grupie pacjentów, wynoszącej 1038 osób. Zakres ocen w skali Jadad dla wszystkich badań w tym wskazaniu wyniósł 3-4 punkty (umiarkowana jakość).

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu we wskazaniu dotyczącym zapobiegania *chorobie wrzodowej związanej z NLPZ* można ocenić jako umiarkowaną. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 69. Siła dowodów – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad	
		ezomeprazol	komparator			
pantoprazol	6/1*	1038	381	wiele	3-4/4*	3-4/3-4

omeprazol	6/3*	1038	442	wiele	3-4/3*
lansoprazol	6/1*	1038	136	wiele	3-4/3*

* Dla ezomeprazolu/dla komparatora.

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA

W przypadku wskazania dotyczącego zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z długotrwałym stosowaniem kwasu acetylosalicylowego do porównania pośredniego włączono łącznie 2 badania porównujące ezomeprazol z placebo. Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego ezomeprazol z aktywnymi komparatorami, co obniża siłę dowodów. Włączone badania były wieloośrodkowe. Ezomeprazol stosowano w nich w dość licznej grupie pacjentów, wynoszącej 1297 osób. Wszystkie badania w tym wskazaniu otrzymały wysoką ocenę w skali Jadad, wynoszącą 5 punktów.

Podsumowując, siłę dowodów płynących z badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu we wskazaniu dotyczącym *zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z ASA* można ocenić jako umiarkowaną. Dane zebrano w tabeli poniżej. Szczegółowe podsumowanie metodyki poszczególnych badań (w tym liczba i lokalizacja ośrodków) znajduje się w aneksie 8. Szczegółowa ocena w skali Jadad znajduje się w rozdziale 4.3 niniejszej analizy.

Tabela 70. Siła dowodów – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Komparator	Liczba badań	Liczba pacjentów		Liczba ośrodków	Zakres ocen Jadad
		ezomeprazol	komparator		
placebo	2	1297	1303	wiele	5

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania ezomeprazolu w: leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku; długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku; leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori*; zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ; zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem ASA, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu 34 opracowania pierwotne, które dotyczyły 32 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio ezomeprazol z aktywnym leczeniem w obrębie wskazania: *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej ze stosowaniem NLPZ/ASA*. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ezomeprazolu włączono:

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 6 badań klinicznych;
 - ezomeprazol vs omeprazol: 3 badania kliniczne;
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 3 badania kliniczne;
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
 - ezomeprazol vs pantoprazol: 3 badania kliniczne;
 - ezomeprazol vs lanzoprazol: 2 badania kliniczne;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):
 - badania vs pantoprazol: 1 badanie kliniczne;
 - badania vs omeprazol: 2 badania kliniczne;
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*:
 - ezomeprazol vs omprazol: 3 badania kliniczne;
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ:
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie NLPZ: 6 badań klinicznych;
 - ezomeprazol vs placebo, stosowanie ASA: 2 badania kliniczne.

Do analizy włączono również 5 prac porównujących komparatory z placebo we wskazaniu *zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ* na użytek porównania pośredniego. Nie zidentyfikowano żadnego badania porównującego ezomeprazol z aktywnymi komparatorami spełniającego kryteria włączenia dotyczącego długotrwałego stosowania ASA.

Ogółem, do analizy włączono włączono:

- 3 prace porównujące omeprazol z placebo;

- 1 pracę porównującą pantoprazol z placebo;
- 1 pracę porównującą lanzoprazol z placebo.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Skuteczność

[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]

Bezpieczeństwo

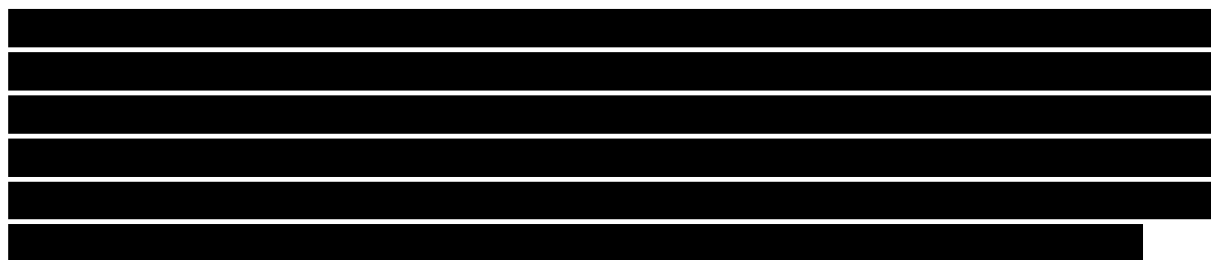
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]



Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

Esomeprazol vs pantoprazol

- EXPO
 - Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucler E, Eklund S; Expo Study Investigators. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Mar 15;21(6):739-46.
- Glatzel 2006
 - Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion.* 2007;75 Suppl 1:69-78.
 - Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion.* 2006;74(3-4):145-54.
- Bardhan 2007
 - Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jun 15;25(12):1461-9.
- Gillessen 2004
 - Gillessen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *J Clin Gastroenterol.* 2004 Apr;38(4):332-40.
- Vcev 2006
 - Vcev A, Begić I, Ostojić R, Jurčić D, Bozić D, Soldo I, Gmajnić R, Kondza G, Khaznadar E, Mićunović N. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Coll Antropol.* 2006 Sep;30(3):519-22.

- Scholten 2003
 - Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):587-94.

Ezomeprazol vs omeprazol

- Kahrillas 2000
 - Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, WhPPile J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Oct;14(10):1249-58.
 - Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, WhPPile J, Damico D, Hamelin B. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jan;96(1):27-34. Erratum in: *Am J Gastroenterol* 2001 Mar;96(3):942.
- Richter 2001
 - Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG; Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2001 Mar;96(3):656-65.
- Schmitt 2006
 - Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006 May;51(5):844-50.

Ezomeprazol vs lansoprazol

- Castell 2002
 - Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, Skammer W, Levine JG. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):575-83.
 - Vakil N. Review article: esomeprazole, 40 mg once daily, compared with lansoprazole, 30 mg once daily, in healing and symptom resolution of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17 Suppl 1:21-3.
- Fennerty 2005

- Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Feb 15;21(4):455-63.

- Howden 2002

- Howden CW, Ballard ED 2nd, Robieson W. Evidence for therapeutic equivalence of lansoprazole 30mg and esomeprazole 40mg in the treatment of erosive oesophagitis. *Clin Drug Investig.* 2002;22(2):99-109.

Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Esomeprazol vs pantoprazol

- EXPO

- Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucmér E, Adler J, Eklund S. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 1;22(9):803-11. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Feb 1;23(3):449.

- EMANCIPATE

- Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T; EMANCIPATE. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial – the EMANCIPATE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Mar;19(3):205-11.

- Scholten 2007

- Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):287-96.

Esomeprazol vs omeprazol

- nie zidentyfikowano

Esomeprazol vs lansoprazol

- METROPOLE

- Lauritsen K, Devière J, Bigard MA, Bayerdörffer E, Mózsik G, Murray F, Kristjánssdóttir S, Savarino V, Vetvik K, De Freitas D, Orive V, Rodrigo L, Fried M, Morris J, Schneider H, Eklund S, Larkö A; Metropole study results. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb;17(3):333-41.

- Devault 2006

- Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul;4(7):852-9.

Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

Ezomeprazol vs pantoprazol

- Monnikes 2005
 - Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. Digestion. 2005;71(3):152-8.
 - Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. Digestion. 2007;75 Suppl 1:62-8.

Ezomeprazol vs omeprazol

- Armstrong 2004
 - Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnalala H, Venables T, Green J, Bigard MA, Mössner J, Junghard O. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Aug 15;20(4):413-21.
 - Junghard O, Wiklund IK. Effect of baseline symptom severity on patient-reported outcomes in gastroesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;19(7):555-60.

Ezomeprazol vs lanzoprazol

- nie zidentyfikowano

Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*

Ezomeprazol vs pantoprazol

- nie zidentyfikowano

Ezomeprazol vs omeprazol

- Subei 2007
 - Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, Miller T. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer

healing in Helicobacter pylori-positive patients. Dig Dis Sci. 2007 Jun;52(6):1505-12.

- Veldhuyzen 2000
 - Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, Treichel HC, Stubberöd A, Cockeram A, Hasselgren G, Göthe L, Wrangstadh M, Sinclair P. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Dec;14(12):1605-11.
- Tulassay 2001
 - Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, Hasselgren G, Larkö A, Wrangstadh M. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Dec;13(12):1457-65.

Esomeprazol vs lanzoprazol

- nie zidentyfikowano

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Esomeprazol vs placebo – stosowanie NLPZ

- Hawkey 2005 (NASA1, SPACE1)
 - Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Långström G, Naesdal J, Scheiman JM; NASA1 SPACE1 Study Group. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol. 2005 May;100(5):1028-36.
- Hawkey 2007 (NASA2, SPACE2)
 - Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, Jones RH, Långström G, Naesdal J, Yeomans ND; NASA/SPACE author group. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. Arthritis Res Ther. 2007;9(1):R17.
- Hawkey 2009 (NASA, SPACE)
 - Hawkey CJ, Svedberg LE, Naesdal J, Byrne C. Esomeprazole for the management of upper gastrointestinal symptoms in patients who require NSAIDs: a review of the NASA and SPACE double-blind, placebo-controlled studies. Clin Drug Investig. 2009;29(10):677-87
- Sheiman 2006 (VENUS, PLUTO)
 - Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using

non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006 Apr;101(4):701-10.

Pantoprazol vs placebo

- Holtmann 2011
 - Holtmann G, van Rensburg C, Schwan T, Sander P, Siffert W. Improvement of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal symptoms during proton pump inhibitor treatment: are G-protein $\beta 3$ subunit genotype, Helicobacter pylori status, and environmental factors response modifiers? *Digestion.* 2011;84(4):289-98.

Omeprazol vs placebo

- Hawkey 1998
 - Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):727-34.
- Cullen 1998
 - Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, Hawkey CJ. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Feb;12(2):135-40.
- Ekstrom 1996
 - Ekström P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegårdh G, Thorhallsson E, Unge P. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 1996 Aug;31(8):753-8.

Lanzoprazol vs placebo

- Graham 2002
 - Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B; NSAID-Associated Gastric Ulcer Prevention Study Group. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002 Jan 28;162(2):169-75.

Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA

Ezomeprazol vs placebo – stosowanie ASA

- OBERON

- Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Naclér E, Svedberg LE. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011 May;97(10):797-802.
- Scheiman JM, Herlitz J, Veldhuyzen van Zanten SJ, Lanas A, Agewall S, Naclér EC, Svedberg LE, Nagy P. Esomeprazole for prevention and resolution of upper gastrointestinal symptoms in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid for cardiovascular protection: the OBERON trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Mar;61(3):250-7.

- Yeomans 2008

- Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naclér E, Svedberg LE. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2465-73.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Tabela 80. Podsumowanie prac wykluczonych.

Przyczyna wykluczenia	Liczba badań
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	
Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej	2
Niezgodność dawki	3
Inne (analiza czynników ryzyka oraz inna formuła preparatu)	2
PODSUMA	7
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	
Niezgodność dawki	1
Inne (niezgodność częstości podawania leków)	1
PODSUMA	2
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)	
Niezgodność dawki	11
Inne (wpływ zwiększania dawki; niewłaściwy sposób podania)	2
PODSUMA	13
Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori	
Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej	2
Niezgodność dawki	6
Niewłaściwy schemat terapeutyczny	3
Inne (brak innego PPI w grupie kontrolnej; niezgodność grup)	2
PODSUMA	13
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	
Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej	1
Niezgodność dawki	3
PODSUMA	4
Przedłużone leczenie po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów	
Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej	1
PODSUMA	1
SUMA	40
populacja azjatycka	6
niezgodność dawki	24
inne	10

Tabela 81. Badania dla ezomeprazolu.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku		
Chen 2005	Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. World J Gastroenterol. 2005 May 28;11(20):3112-7.	Badanie na populacji azjatyckiej
Frazzoni 2006	Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Intraoesophageal acid suppression in complicated gastro-	Większość pacjentów (75%) nie

	oesophageal reflux disease: esomeprazole versus lansoprazole. Dig Liver Dis. 2006 Feb;38(2):85-90.	miała wrzodziejącego zapalenia przełyku, wobec czego dawka esomeprazolu jest zbyt wysoka – 40 mg/d
Frazzoni 2007	Frazzoni M, Manno M, De Micheli E, Savarino V. Efficacy in intra-oesophageal acid suppression may decrease after 2-year continuous treatment with proton pump inhibitors. Dig Liver Dis. 2007 May;39(5):415-21. Epub 2007 Mar 26.	
Zheng 2009	Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. World J Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):990-5.	Badanie na populacji azjatyckiej
Lightdale 2006	Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. Dig Dis Sci. 2006 May;51(5):852-7. Epub 2006 Jun 14. Erratum in: Dig Dis Sci. 2006 May;51(5):851.	Zbyt niska dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL – 20 mg/d
El Serag 2002	El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2002 Aug;37(8):899-904.	Analiza czynników ryzyka
Moraes-Filho 2014	Moraes-Filho JP, Pedrosa M, Quigley EM; PAMES Study Group. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jan;39(1):47-56. doi: 10.1111/apt.12540.	W badaniu stosowano pantoprazol w postaci soli magnezowej*
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku		
de Bortoli 2011	de Bortoli N, Martinucci I, Piaggi P, Maltinti S, Bianchi G,	Zbyt duża dawka

* We wszystkich preparatach refundowanych w Polsce pantoprazol występuje w postaci soli sodowej. Dodatkowo badania wykazały, że niektóre parametry farmakokinetyczne pantoprazolu magnezowego różnią się od tych, jakie charakteryzują pantoprazol sodowy, co może wpływać na skuteczność leku. Skuteczność kliniczna postaci magnezowej w badaniu była numerycznie wyższa od postaci sodowej.

Hein J. Comparison of the efficacy and safety of pantoprazole magnesium and pantoprazole sodium in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind, controlled, multicentre trial. Clin Drug Investig 2011; 31: 655–64

	Ciancia E, Gambaccini D, Lenzi F, Costa F, Leonardi G, Ricchiuti A, Mumolo MG, Bellini M, Blandizzi C, Marchi S. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 May;33(9):1019-27.	esomeprazolu w stosunku do ChPL - 40 mg/d
COMMAND (Tsai 2004)	Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, McKeith D, Anderson M, Vearer D, Duggan S, Rosen JP; COMMAND Study Group. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2004 Sep 15;20(6):657-65.	Nie zgodność sposobu podania obu leków: ezomeprazol podawany doraźnie, natomiast lanzoprazol codziennie
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)		
Chey 2003	Chey W, Huang B, Jackson RL. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD: A double-blind, randomised, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief. <i>Clin Drug Investig.</i> 2003 23(2):69-84. Date of Publication:	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL - 40 mg/d
Spechler 2009	Spechler SJ, Barker PN, Silberg DG. Clinical trial: intragastric acid control in patients who have Barrett's oesophagus--comparison of once- and twice-daily regimens of esomeprazole and lansoprazole. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Jul 1;30(2):138-45.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL - 40 mg/d
Labenz 2009	Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 May 1;29(9):959-66.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL - 40 mg/d
Morgan 2010	Morgan D, Pandolfino J, Katz PO, Goldstein JL, Barker PN, Illueca M. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease - comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010 Jul;32(2):200-8.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL - 40 mg/d
Wilder-Smith 2008	Wilder-Smith C, Backlund A, Eckerwall G, Lind T, Fjellman M, Röhss K. Effect of increasing esomeprazole and pantoprazole doses on acid control in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, dose-response study. <i>Clin Drug Investig.</i> 2008;28(6):333-43.	Wpływ zwiększania dawki
Katz 2007	Katz PO, Koch FK, Ballard ED, Bagin RG, Gautille TC, Checani GC, Hogan DL, Pratha VS. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL -

	release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007 Jan 15;25(2):197-205.	40 mg/d
Fass 2006	Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Jan;4(1):50-6.	Zbyt duża dawka leków
Johnson 2005	Johnson DA, Stacy T, Ryan M, Wootton T, Willis J, Hornbuckle K, Brooks W, Doviak M. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2005 Jul 15;22(2):129-34.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d
Miner 2003	Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003 Dec;98(12):2616-20.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d
Simon 2003	Simon B, Müller P, Pascu O, Gatz G, Sander P, Huber R, Mascher H. Intra-oesophageal pH profiles and pharmacokinetics of pantoprazole and esomeprazole: a crossover study in patients with gastro-oesophageal reflux disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2003 Jul;15(7):791-9.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d
Röhss 2002	Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. <i>Dig Dis Sci.</i> 2002 May;47(5):954-8.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d
Lind 2000	Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, Holmberg J, Röhss K. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2000 Jul;14(7):861-7.	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d
Gursoy 2008	Gursoy O, Memiş D, Sut N. Effect of proton pump inhibitors on gastric juice volume, gastric pH and gastric intramucosal pH in critically ill patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Clin Drug Investig.</i> 2008;28(12):777-82.	Leki podawane przez sondę nosowo-żołądkową
Eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i>		
Alkim 2011	Alkim H, Iscan M, Oz F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of <i>Helicobacter pylori</i> in Turkey. <i>Libyan J Med.</i> 2011;6. doi:	Zbyt duża dawka ezomeprazolu w stosunku do ChPL –

	10.3402/ljm.v6i0.8412.	80 mg/d
Anagnostopoulos 2004	Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection: results of a randomized controlled study. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2004 Jul;38(6):503-6.	Dawka ezomeprazolu podawana jednorazowo, co jest niezgodne z ChPL
Hsu 2005	Hsu PI, Lai KH, Lin CK, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Tsay FW, Wu CJ, Lo CC, Tseng HH, Yamaoka Y, Chen JL, Lo GH. A prospective randomized trial of esomeprazole-versus pantoprazole-based triple therapy for <i>Helicobacter pylori</i> eradication. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2005 Nov;100(11):2387-92.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej
Laine 2000	Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Esomeprazole-based <i>Helicobacter pylori</i> eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2000 Dec;95(12):3393-8.	Brak grupy kontrolnej z innym niż ezomeprazol inhibitorem pompy protonowej
Miehlke 2003	Miehlke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, Buchner M, Neumeyer M, Vieth M, Stolte M, Lehn N, Bayerdörffer E. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating <i>Helicobacter pylori</i> in the absence of antimicrobial resistance. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2003 Oct 15;18(8):799-804.	Niewłaściwa interwencja – schemat nie pojawia się ani w ChPL, ani w wytycznych, ponadto dawka klarytromycyny i metronidazolu jest zbyt niska w stosunku do ChPL i wytycznych
Miehlke 2006	Miehlke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, Kuhlisch E, Bästlein E, Jacobs E, Bayerdörffer E, Lehn N, Stolte M. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of <i>Helicobacter pylori</i> resistant to both metronidazole and clarithromycin. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2006 Jul 15;24(2):395-403.	Niewłaściwa interwencja – schemat z ryfabutyną nie pojawia się ani w ChPL, ani w wytycznych
Veldhuyzen 2003	Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2003 Jun 1;17(11):1381-7.	Niewłaściwa interwencja – schemat nie pojawia się ani w ChPL, ani w wytycznych, ponadto dawka klarytromycyny i metronidazolu jest zbyt niska w stosunku do ChPL i

		wytycznych
Masajedizadeh 2013	Masjedizadeh AR, Hajiani E, Hashemi J, Shayesteh AA, Sadrneshin S. Prospective randomized trial of esomeprazole versus lansoprazole and omeprazole based triple therapy for H. pylori eradication in an Iranian population. Shiraz E-Medical Journal Vol. 13, No. 4, October 2012.	Zbyt duża dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL – 80 mg/d
Shih 2012	Shih HY, Wang SS, Kuo CH, Kuo FC, Chen YY, Wu MC, Weng BC, Lee YC, Hu CT, Wu DC, Chen YH. Comparison between Single-Dose Esomeprazole- and Pantoprazole-Based Triple Therapy on the Effectiveness for Helicobacter pylori Eradication in Taiwanese Population. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:674324.	Zbyt duża dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL; badanie na populacji azjatyckiej
Sheu 2005	Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC, Wu JJ. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of Helicobacter pylori eradication related to CYP2C19 metabolism. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Feb 1;21(3):283-8.	Zbyt duża dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL – 80 mg/d; badanie na populacji azjatyckiej
Nishida 2014	Nishida T, Tsujii M, Tanimura H, Tsutsui S, Tsuji S, Takeda A, Inoue A, Fukui H, Yoshio T, Kishida O, Ogawa H, Oshita M, Kobayashi I, Zushi S, Ichiba M, Uenoyama N, Yasunaga Y, Ishihara R, Yura M, Komori M, Egawa S, Iijima H, Takehara T. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of Helicobacter pylori in Japan. World J Gastroenterol. 2014 Apr 21;20(15):4362-9.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej
Choi 2007	Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve Helicobacter pylori eradication rate. Helicobacter. 2007 Dec;12(6):638-42.	Zbyt wysoka dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL; badanie na populacji azjatyckiej
Ozdil 2011	Ozdil K, Calhan T, Sahin A, Senates E, Kahraman R, Yüzbasıoğlu B, Demirdag H, Demirsoy H, Sökmen MH. Levofloxacin based sequential and triple therapy compared with standard plus probiotic combination for Helicobacter pylori eradication. Hepatogastroenterology. 2011 Jul-Aug;58(109):1148-52.	Niezgodność grupy interwencji z grupą komparatora
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ		
Goldstein 2006	Goldstein JL, Miner PB Jr, Schlesinger PK, Liu S, Silberg DG. Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Apr	Zbyt wysoka dawka esomeprazolu w stosunku do ChPL – 40 mg/d

	15;23(8):1189-96.	
Sugano 2012	Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T; Esomeprazole NSAID Preventive Study Group. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2012 Jul;36(2):115-25.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej
Chan 2007	Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, Hui AJ, Leung VK, Lee VW, Lai LH, Wong GL, Chow DK, To KF, Leung WK, Chiu PW, Lee YT, Lau JY, Chan HL, Ng EK, Sung JJ. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. <i>Lancet.</i> 2007 May 12;369(9573):1621-6.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej
LAVENDER (Sugano 2014)	Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, Miwa H, Chiang CE, Chiba T, Hori M, Fukushima Y, Kim HS, Chang CY, Date M; LAVENDER Study Group. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. <i>Gut.</i> 2014 Jul;63(7):1061-8.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej
Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów		
Wei 2007	Wei KL, Tung SY, Sheen CH, Chang TS, Lee IL, Wu CS. Effect of oral esomeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. <i>J Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Jan;22(1):43-6.	Badanie przeprowadzone na populacji azjatyckiej

Tabela 82. Badania dla komparatorów na użytek porównania pośredniego.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ		
Bianchi-Porro 1998	Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. <i>Ital Gastroenterol Hepatol.</i> 1998 Feb;30(1):43-7.	Zbyt krótki czas obserwacji
Bianchi-Porro 2000	Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. <i>Dig Liver Dis.</i> 2000 Apr;32(3):201-8.	Za duża dawka pantoprazolu

Aneks 4. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Tabela 83. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku: ezomeprazol vs pantoprazol.

Kryterium	Ezomeprazol vs pantoprazol					
	Bardhan 2007	Glatezel 2007	Vcev 2006	Labenz 2005b (EXPO)	Gillessen 2004	Scholten 2003
Kryteria włączenia do badania						
Wiek ≥18 lat	+	+	b.d	b.d	+	+
Zapalenie przełyku potwierdzone endoskopowo	+(stopień A-D)	+(stopień A-D)	+(stopień A-D)	+(stopień A-D)	+(stopień B i C oraz objawy GERD)	+(stopień B i C)
Objawy GERD	b.d	b.d	b.d	+(>6 miesięcy przed włączeniem, w tym zgaga)	+	b.d
Kryteria wyłączenia z badania						
Inne choroby lub zaburzenia górnej części przewodu pokarmowego, w tym zespół Zollingera-Ellisona	+	+(w tym przełyk Barretta)	+(w tym przełyk Barretta)	+(w tym przełyk Barretta)	+	+
Ciężkie choroby towarzyszące, także psychiczne, dysfunkcja lub choroba nerek bądź wątroby	+	+	b.d.	b.d	+(także rzadkie choroby genetyczne)	+(także rzadkie choroby genetyczne)
Tendacja do alergii na leki	+(także na alkohol)	b.d.	b.d.	b.d	+	+
Nadużywanie leków lub alkoholu	+	b.d.	+	+	+	+
Parametry życiowe bądź laboratoryjne odbiegające od normy	+	+	b.d.		+	b.d
Kobiety karmiące, w ciąży bądź niestosującej skutecznej	+	+	+	+	+	b.d

antykoncepcji jeśli w wieku rozrodczym						
Stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania Np. Ppi, h ₂ blokerów, nlpz, glikokortykosteroidy (w tym ≥ kilka dni przed badaniem)	+	+	+	+	+	+
	(ASA do 150 mg/dzień dozwolone)	(ASA do 150 mg/dzień dozwolone)			(ASA do 150 mg/dzień dozwolone)	(ASA w niskich dawkach dozwolona)
Eradykacja H. Pylori	+	+	b.d.	b.d	+	b.d
	(w trakcie badania i poprzedzających 28 dni)	(opartej na PPI w trakcie badania i poprzedzających 28 dni)			(opartej na PPI w trakcie badania i poprzedzających 28 dni)	
Operacje przełyku lub żołądka w wywiadzie (z wyjątkami)	b.d.	+	b.d.	b.d	+	+
Wrzody trawienne lub ich komplikacje	b.d.	+	b.d.	+	+	+
					(komplikacje wrzodów)	
Inne	niemożność uzupełnienia formularza ReQuest, zaburzenia hematologiczne, otyłość, brak zapalenia przełyku, choroba nowotworowa	trudności z poprawnym uzupełnieniem request, brak zapalenia przełyku	objawy ≤6 miesięcy		GERD, stopień A i D, choroba nowotworowa	objawy GERD, stopień A i D

Tabela 84. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku: ezomeprazol vs omeprazol oraz ezomeprazol vs lanzoprazol

Kryterium	Ezomeprazol vs omeprazol			Ezomeprazol vs lanzoprazol		
	Kahrilas 2000	Richter 2001	Schmitt 2006	Castell 2002	Fennerty 2005	Howden 2002
Kryteria włączenia do badania						
Wiek ≥ 18 lat	b.d.	+	+	+	+	+
		(18-75)	(18-75)	(18-75)	(18-75)	
Zapalenie przełyku potwierdzone endoskopowo	+	+	+	+	+	+
					(stopień C i D)	(≥ 2)
Zgaga	b.d.	b.d.	b.d.	+	+	b.d.
				(≥ 2 z 7 dni przed randomizacją)	(≥ 2 z 7 dni przed randomizacją)	
Kryteria wykluczenia z badania						
Inne choroby lub zaburzenia górnej części przewodu pokarmowego, w tym zespół Zollingera – Ellisona	+	+	+	+	+	+
	(w tym przełyk Barretta >3 cm)	(w tym przełyk Barretta >3 cm)	(w tym przełyk Barretta >3 cm)	(w tym przełyk Barretta >3 cm)	(w tym przełyk Barretta >3 cm)	
Ciężkie choroby towarzyszące, także psychiczne, dysfunkcja lub choroba nerek bądź wątroby	+	+	+	+	+	+
		(w tym cukrzyca)				(zwłaszcza wpływające na przełyk)
Choroba nowotworowa (górnej części przewodu pokarmowego)	+	+	+	+	+	+
		(w tym zmiany dysplastyczne w przełyku)			(w tym zmiany dysplastyczne w przełyku)	(każda)
Tendacja do alergii na leki lub nadwrażliwość	+	+	b.d.	+	b.d.	b.d.
Kobiety karmiące, w ciąży bądź niestosującej skutecznej antykoncepcji jeśli w wieku rozrodczym	+	+	+	+	+	+
Stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania	+	+	+	+	+	+
					(także wymagający	

Np. Ppi, h ₂ blokerów, nlpz, glikokortykosteroidy (w tym ≥ kilka dni przed badaniem)					leczenia przeciwzakrzepowego)	
Operacje przełyku lub żołądka w wywiadzie (z wyjątkami)	+	+	+	+	+	
Wrzody trawienne lub ich komplikacje		+			+	+
Zaburzenia związane z krwawieniem lub krwawienie z przewodu pokarmowego	+	+	+	+	+	b.d.
Obecność H. Pylori w testach serologicznych	+	+	+	- (dopuszczalny)	b.d.	b.d.
Inne	(ale pacjenci włączeni, u których później w biopsji wykryto H. Pylori nie byli wyłączeni)	(ale pacjenci włączeni, u których później w biopsji wykryto H. Pylori nie byli wyłączeni)	udział w badaniu klinicznym ezomeprazolu	udział w badaniu klinicznym ezomeprazolu	niedostosowanie do zaleceń terapii, eradykacja H. Pylori	naświetlanie przełyku, parametry laboratoryjne odbiegające od normy, nadużywanie alkoholu lub leków,

Tabela 85. Kryteria włączenia i wyłączenia – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Kryterium	Ezomeprazol vs pantoprazol			Ezomeprazol vs lanzoprazol	
	EXPO	EMANCIPATE	Scholten 2007	METROPOLE	Devault 2006
Kryteria włączenia do badania					
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+	+	+
Brak WZP potwierdzony endoskopowo	+	+	b.d.	+	+

Brak umiarkowanej do silnej zgagi w ciągu 7 dni przed włączeniem	+	+	+	+	+
Ukończenie ostrej fazy leczenia	+	+	+	+	+/- (część pacjentów ukończyła ostrą fazę, druga część nie)*
Kryteria wykluczenia z badania					
Obecność innych istotnych chorób układu pokarmowego	+	+	+	+	+
Obecność zmian nowotworowych	+	+	+	+	+
Przełyk Barretta	- (dopuszczalny)	+	+	+	b.d.
Operacja żołądka lub jelit w wywiadzie	b.d.	b.d.	+	+	b.d.
Stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania	+	b.d.	+	+	b.d.

* Dwie grupy pacjentów zostały włączone do analizy. Jedna grupa to pacjenci z zagojonym WZP z badania na pacjentach z oceną w klasyfikacji LA C lub D, leczonych ezomeprazolem 40 mg raz na dobę lub lanzoprazolem 30 mg raz na dobę przez okres do 8 tygodni. Druga grupa to pacjenci z oceną w klasyfikacji LA A lub B, którzy nie zakwalifikowali się do powyższego badania. Otrzymali oni leczenie niezaślepieniem (*open-label*) ezomeprazolem 40 mg raz na dobę przez okres do 8 tygodni.

Tabela 86. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Kryterium	Ezomeprazol vs pantoprazol	Ezomeprazol vs omeprazol
	Monnikes 2005	Armstrong 2004
Kryteria włączenia do badania		
Wiek \geq 18 lat	+	+
Objawy ChRP w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania	+	+
Zgaga w ciągu 3/7 dni przed włączeniem do badania	+	+ (6 miesięcy)
Co najmniej 3 epizody nadkwasoty w okresie leczenia wstępnego udokumentowane za pomocą ReQuest	+	+ (co najmniej 4/7 dni w tygodniu przed włączeniem do badania)
Kryteria wykluczenia z badania		
Obecność innych chorób układu pokarmowego	+	b.d.
Nadżerkowa ChRP (A-D w klasyfikacji LA)	+	+
Przełyk Barretta	+	b.d.
Zespół Zollingera-Ellisona	+	b.d.
Wskazanie do eradykacji H. Pylori	+	b.d.
Ciężkie choroby innych układów	+	b.d.
Stosowanie PPI w ciągu 10 dni przed włączeniem	+	b.d.
Stosowanie innych leków mogących zaburzać wyniki	+	b.d.

Tabela 87. Kryteria włączenia i wyłączenia – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Kryterium	Ezomeprazol vs pantoprazol			Ezomeprazol vs lanzoprazol	
	EXPO	EMANCIPATE	Scholten 2007	METROPOLE	Devault 2006
Kryteria włączenia do badania					
Wiek \geq 18 lat	+	+	+	+	+
Brak WZP potwierdzony endoskopowo	+	+	b.d.	+	(18-75 lat) +
Brak umiarkowanej do silnej zgagi w ciągu 7 dni przed włączeniem	+	+	+	+	+
Ukończenie ostrej fazy leczenia	+	+	(w ciągu 3 dni) +	+	(brak zgagi) +/- (część pacjentów ukończyła ostrą fazę, druga część nie)*
Kryteria wykluczenia z badania					
Obecność innych istotnych chorób układu pokarmowego	+	+	+	+	+
Obecność zmian nowotworowych	+	+	+	+	+
Przełyk Barretta	- (dopuszczalny)	(ciężkie choroby; zespół Zollingera-Ellisona) +	(w ciągu ostatnich 5 lat) +	+	b.d.
Operacja żołądka lub jelit w wywiadzie	b.d.	b.d.	+	($>$ 3 cm) +	b.d.
Stosowanie leków mogących zaburzać wyniki badania	+	b.d.	(z wyjątkiem appendektomii, cholecystektomii lub polipektomii) +	+	b.d.

Tabela 88. Kryteria włączenia i wyłączenia – eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*.

Kryterium	Ezomeprazol vs omeprazol			
	Subei 2007	Veldhuyzen 2000	Tulassay 2001	Anagnostopoulos 2007
Kryteria włączenia do badania				
Wiek \geq 18 lat	+	+	+	b.d.
Aktywny wrzód jelit potwierdzony endoskopowo	+	+/-	+	b.d.
	(co najmniej 5 mm)	(wrzód w wywiadzie)	(co najmniej 5 mm)	
Pozytywny wynik testu na H. Pylori	+	+	+	+
Kryteria wykluczenia z badania				
Aktywny wrzód żołądka, przedodźwiernikowy lub odźwiernika	+	+	+	b.d.
		(lub jelit)		
Aktywne komplikacje wrzodu	+	+	+	b.d.
Potrzeba dodatkowego leczenia z powodu nadkwasoty lub wrzodu	+	b.d.	+	b.d.
Operacja przewodu pokarmowego w wywiadzie	+	+	+	+
Przyjmowanie innych leków mogących wpływać na wyniki	+	+	+	+
Próba eradykacji infekcji H.Pylori w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem lub więcej niż 1 próba	+	+/-	+/-	+/-
		(dopuszczalna 1 próba > 1 miesiąca przed włączeniem)	(dopuszczalna 1 próba > 1 miesiąca przed włączeniem)	(wcześniejsza eradykacja kryterium wykluczenia)
Współwystępująca poważna choroba	b.d.	+	b.d.	+
		(nowotwór)		

Tabela 89. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.

Kryterium	Ezomeprazol vs placebo			Pantoprazol vs placebo	Lanzoprazol vs placebo
	Hawkey 2005 (NASA1, SPACE1)	Hawkey 2007 (NASA2, SPACE2)**	Scheiman 2006 (VENUS, PLUTO)	Holtmann 2011	Graham 2002
Kryteria włączenia do badania					
Wiek \geq 18 lat	+	+	+	+	+
Przewlekła choroba	+	+	+	-	-

(np. choroba zwyrodnieniowa kości i stawów, RZS)					
Potrzeba stałej terapii NLPZ	+* (≥ 7 miesięcy)	+ (≥ 7 miesięcy)	+ (≥ 7 miesięcy)	+† (≥ 4 tygodnie)	+^ (≥ 3 miesiące)
Obecność czynników ryzyka wrzodu (wiek ≥ 60 lat lub wrzód w ciągu 5 lat przed włączeniem)	-	-	+	-	+ (wrzody żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie)
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	-	-	-	+†	-
Kryteria wykluczenia z badania					
Obecność innych chorób układu pokarmowego	+	+	+/- (krwawienie lub perforacja w ciągu 6 m-cy przed włączeniem)	+/- (krwawienie lub perforacja)	-
Wrzód żołądka lub jelit, aktywny lub w wywiadzie	+	+	+/- (aktywny wrzód potwierdzony endoskopowo)	+	-/+ (tylko aktywne wrzody ≥ 5 mm stanowią kryterium wykluczenia)
Przełyk Barretta	+	+	+	-	-
Zespół Zollingera-Ellisona	+	+	b.d.	+	-
Operacje przewodu pokarmowego	+	+	+	+	-
			(poza prostym zamknięciem wrzodu)		
Zakazenie H. Pylori	+	+	+	-	+
Ciężkie choroby innych układów	+	+	+	+	-
Stosowanie innych leków mogących zaburzać wyniki	+	+	+	b.d.	+
Ból, dyskomfort,	-	+	b.d.	-	-

pieczenie w nadbrzuszu ustępujące po defekacji lub niezwiązane z NLPZ					
Objawowa ChRP w wywiadzie niezwiązana ze stosowaniem NLPZ	-	+	b.d.	+	+
Kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji	+	b.d.	b.d.	+	b.d.

* W tym selektywne inhibitory COX-2, nieselektywne NLPZ, aspiryna w wysokich dawkach (> 325 mg/dziennie) lub połączenie którychkolwiek z powyższych leków; ** Do badań włączano pacjentów, którzy w badaniach NASA1 i SPACE1 uzyskali poprawę pod względem objawów ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takich jak ból, dyskomfort czy pieczenie w nadbrzuszu); † pacjenci, którzy otrzymywali NLPZ w dawce \geq 50% maksymalnej dawki zalecanej przez producenta, co najmniej 4 dni, w ciągu 1 tygodnia – długość terapii co najmniej tyle ile trwa badania, czyli 6 miesięcy; ‡ objawy utrzymujące się przez co najmniej 3 dni w trakcie tygodnia poprzedzającego włączenie do badania; ^ stosowanie pełnych dawek terapeutycznych NLPZ przez co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania.

Tabela 90. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.

Kryterium	Omeprazol vs placebo		
	Cullen 1998	Hawkey 1998	Ekstrom 1996
Kryteria włączenia do badania			
Wiek \geq 18 lat	+	+	+(25 – 78 lat)
Przewlekła choroba (np. choroba zwyrodnieniowa kości i stawów, RZS)	-	-	-
Potrzeba stałej terapii NLPZ	+(\geq 7 miesięcy)	+(\geq 6 miesięcy)	+(\geq 3 miesiące)
Obecność czynników ryzyka wrzodu (wiek \geq 60 lat lub wrzód w ciągu 5 lat przed włączeniem)	-	+(wrzód przed włączeniem)	+(nieskomplikowana choroba wrzodowa w wywiadzie)

Objawy ze strony przewodu pokarmowego	-	-	-
Kryteria wykluczenia z badania			
Obecność innych chorób układu pokarmowego	+	+	-
Wrzód żołądka lub jelit, aktywny lub w wywiadzie	-/+*	-	+
Przełyk Barretta	-	-	-
Zespół Zollingera-Ellisona	-	-	-
Operacje przewodu pokarmowego	+	+	+
Zakażenie H. Pylori	-	-	-
Ciężkie choroby innych układów	+	-	-
Stosowanie innych leków mogących zaburzać wyniki	+	+	+
Ból, dyskomfort, pieczenie w nadbrzuszu ustępujące po defekacji lub niezwiązane z NLPZ	-	-	+
Objawowa ChRP w wywiadzie niezwiązana ze stosowaniem NLPZ	+	+	+
		(stopień 3-4 wg klasyfikacji Savary Miller)	
Kobiety w ciąży, karmiące lub w wieku rozrodczym niestosujące antykoncepcji	b.d.	b.d.	+

* osoby z wrzodami miały oddzielną fazę leczenia oraz leczenie podtrzymujące.

Tabela 91. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Kryterium	Ezomeprazol vs placebo	
	OBERON	Yeomans 2008
Kryteria włączenia do badania		
Wiek \geq 18 lat	+	+/- (\geq 60 lat)
Potrzeba stałej terapii niskimi dawkami ASA (75-325 mg/d)*	+	+

Obecność czynników ryzyka	+**	-
Brak aktywnego wrzodu w momencie włączania	-	+
Kryteria wykluczenia z badania		
Obecność chorób układu pokarmowego	+ #	+
Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe lub żołądkowo-jelitowe	+	b.d.
Choroby i zdarzenia sercowo-naczyniowe	+ ^	+ ^^
Aktywne zakażenie H. Pylori	+	+
Ciężkie choroby innych układów	+ ##	b.d.
Stosowanie innych leków mogących zaburzać wyniki	+ @	+ @

* Co najmniej 5 dni w tygodniu; ** ≥ 18 roku życia – niepowikłany wrzód jelit w wywiadzie; ≥ 60 roku życia – stabilna choroba wieńcowa lub objawy ze strony przewodu pokarmowego i 5 lub więcej erozji żołądkowych/jelitowych lub terapia ASA w niskich dawkach rozpoczęta w ciągu m-ca przed randomizacją; wiek ≥ 65 roku życia; ^ Niestabilne nadciśnienie, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) ostry zespół wieńcowy, przezskórna interwencja wieńcowa, CABG, istotna klinicznie choroba zastawkowa, ciężka niewydolność serca (NYHA klasa II-IV lub frakcja wyrzutowa $<40\%$) i udar mózgu; ^^ Niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu ostatnich 3 miesięcy; # Erozyjne (refluksowe) zapalenie przełyku C lub D wg klasyfikacji LA w momencie włączania do badania, ciężkie zapalenie przełyku zgłaszane przez pacjenta w ciągu 1 roku, wrzody żołądka przed rozpoczęciem leczenia, powikłania choroby wrzodowej w wywiadzie (np. klinicznie istotne krwawienie lub perforacja) i przebyta chirurgia żołądka lub dwunastnicy (nie wliczając laparoskopowej fundoplikacji); ## Niestabilna cukrzyca; @ Ciągłe leczenie NLPZ w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją; trwające leczenie przeciwzakrzepowe (leki przeciwplatekcyjne takie jak kłopidogrel były dozwolone); stosowanie leków, które oddziałują z esomeprazolem.

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Tabela 92. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Ezomeprazol vs pantoprazol								
EXPO	Ezomeprazol 40 mg/d	50,6 (14,0)	m: 969 (62,0)	A: 523 (33,5) B: 665 (42,6) C: 304 (19,5) D: 70 (4,5)	Neg.: 1078 (69,0) Poz.: 429 (27,5) Nieznany: 55 (3,5)	≤ 3,2%	b.d.	9,7% (przełyk Barretta)
	Pantoprazol 40 mg/d	50,5 (13,8)	m: 1012 (63,7)	A: 478 (30,1) B: 716 (45,1) C: 303 (19,1) D: 92 (5,8)	Neg.: 1113 (70,0) Poz.: 412 (25,9) Nieznany: 64 (4,0)	≤ 2,5%	b.d.	9,2% (przełyk Barretta)
Glatzel 2006	Ezomeprazol 40 mg/d	54,0 (14,3)	m: 141 k: 125	A: 135 (48,7) B: 103 (37,2) C: 31 (11,2) D: 8 (2,9)	Neg.: 157 (28,0) Poz.: 109 (19,4) Graniczny: 11 (2,0) Nieznany: 0 (0,0)	b.d.	49 (17,7)	b.d.
	Pantoprazol 40 mg/d	52,6 (14,5)	m: 159 k: 136	A: 146 (51,4) B: 113 (39,8) C: 18 (6,3) D: 7 (2,5)	Neg.: 159 (28,3) Poz.: 110 (19,6) Graniczny: 13 (2,3) Nieznany: 2 (0,36)	b.d.	53 (18,7)	b.d.
Bardhan 2007	Ezomeprazol 40 mg/d	54 (14)	m: 154 (53)	A: 139 (47) B: 106 (36) C: 35 (12) D: 13 (4)	Neg.: 154 (53) Poz.: 121 (41) Nieznany: 18 (6)	≤ 2%	87 (30)	b.d.
	Pantoprazol 40 mg/d	53 (14)	m: 141 (49)	A: 145 (50) B: 106 (37)	Neg.: 146 (51) Poz.: 133 (46)	≤ 2%	100 (34)	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD [n (%)]	Status H. Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
				C: 25 (9) D: 12 (4)	Nieznany: 9 (3)			
Gillesen 2004	Ezomeprazol 40 mg/d	54 (14)	m: 57 (50)	B: 95 (83) C: 19 (17)	Neg.: 79 (69) Poz.: 35 (31) Nieznany: 0 (0)	2 (2%)	26 (23)	47 (przepuklina rozworu przełykowego)
	Pantoprazol 40 mg/d	53 (15)	m: 64 (57)	B: 95 (84) C: 18 (16)	Neg.: 87 (77) Poz.: 25 (22) Nieznany: 1 (1)	3 (3%)	30 (26)	43 (przepuklina rozworu przełykowego)
Vcev 2006	Ezomeprazol 40 mg/d	51,2 (14,5)	m: 57 (63,3)	A: 37 (41,1) B: 40 (44,4) C: 13 (14,4)	Neg.: 68 (75,6) Poz.: 22 (24,4)	b.d.	b.d.	6,7 (przełyk Barretta)
	Pantoprazol 40 mg/d	49,4 (13,9)	m: 59 (65,6)	A: 35 (38,9) B: 39 (43,3) C: 16 (17,8)	Neg.: 70 (77,8) Poz.: 20 (22,2)	b.d.	b.d.	5,6 (przełyk Barretta)
Scholten 2003	Ezomeprazol 40 mg/d	52,6 (13,8)	m: 57 (54,3)	B: 76 (72,4) C: 29 (27,6)	Neg.: 81 (77,1) Poz.: 23 (21,9) Nieznany: 1 (1,0)	1 (1,0)	23 (21,9)	39,1 (przepuklina rozworu przełykowego)
	Pantoprazol 40 mg/d	54,7 (15,1)	m: 69 (61,6)	B: 83 (74,1) C: 29 (25,9)	Neg.: 83 (74,1) Poz.: 25 (22,3) Nieznany: 4 (3,6)	1 (0,9)	22 (19,6)	33,9 (przepuklina rozworu przełykowego)
Ezomeprazol vs omeprazol								
Kahrillas 2000	Ezomeprazol 40 mg/d	44,8 (13,0)	m: 384 (58,7) k: 270 (41,3)	A: 235 (35,9) B: 253 (38,7) C: 119 (18,2) D: 47 (7,2)	Neg.: 654 (100)	b.d.	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg/d	46,5 (13,5)	m: 399 (61,4) k: 251 (38,6)	A: 203 (31,2) B: 265 (40,8) C: 137 (21,1)	Neg.: 650 (100)	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD [n (%)]	Status H. Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Richter 2001	Ezomeprazol 40 mg/d	91,1% < 65 r. ż.	m: 722 (59,4)	D: 45 (6,9) A: 427 (35,1) B: 470 (38,7) C: 257 (21,1) D: 60 (4,9)	Poz.: 90 (7,4)	≤ 6,7%	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg/d	90,0% < 65 r. ż.	m: 760 (62,9)	A: 386 (31,9) B: 502 (41,5) C: 240 (19,9) D: 80 (6,6)	Poz.: 96 (7,9)	≤ 6,3%	b.d.	b.d.
Schmitt 2006	Ezomeprazol 40 mg/d	47,1 (13,3)	m: 346 (60,1)	A: 187 (32,5) B: 200 (34,7) C: 144 (25,0) D: 45 (7,8)	Neg.: 518 (89,9) Poz.: 52 (9,0) Nieznany: 6 (1,0)	≤ 12 (2,1)	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg/d	46,2 (13,6)	m: 335 (58,6)	A: 189 (33,0) B: 214 (37,4) C: 126 (22,0) D: 43 (7,5)	Neg.: 508 (88,8) Poz.: 60 (10,5) Nieznany: 4 (0,7)	≤ 7 (1,2)	b.d.	b.d.
Ezomeprazol vs lanzoprazol								
Castell 2002	Ezomeprazol 40 mg/d	47,0 (13,0)	m: 1504 (57,3) k: 1120 (42,7)	A-D	Neg.: 2236 (85,2) Poz.: 378 (14,4) Nieznany: 10 (0,4)	14 (0,5)	b.d.	b.d.
	Lanzoprazol 30 mg/d	47,4 (13,1)	m: 1501 (57,4) k: 1116 (42,6)	A-D	Neg.: 2211 (84,5) Poz.: 391 (14,9) Nieznany: 15 (0,6)	23 (0,9)	b.d.	b.d.
Fennerty 2005	Ezomeprazol 40 mg/d	47,3 (13,2)	m: 327 (65,7) k: 171 (34,3)	C: 390 (78,3) D: 108 (21,7)	Neg.: 437 (87,8) Poz.: 54 (10,8) Nieznany: 7 (1,4)	3 (0,6)	b.d.	b.d.
	Lanzoprazol 30 mg/d	47,1 (12,9)	m: 333 (66,5)	C: 403 (80,4)	Neg.: 466 (93,0)	2 (0,4)	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
			k: 168 (33,5)	D: 98 (19,6)	Poz.: 34 (6,8) Nieznany: 1 (0,2)			
Howden 2002	Ezomeprazol 40 mg/d	46 (13)	m: 76 (54)	2: 83 (59) 3: 45 (32) 4: 13 (9)	Neg.: 101 (72) Poz.: 40 (28) Nieznany: 0 (0)	≤ 18 (13)	33 (23)	b.d.
	Lanzoprazol 30 mg/d	47 (12)	m: 82 (57)	2: 91 (64) 3: 41 (29) 4: 11 (8)	Neg.: 102 (71) Poz.: 39 (27) Nieznany: 2 (2)	≤ 25 (17)	38 (27)	b.d.

Tabela 93. Wyjściowe dane demograficzne – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Ezomeprazol vs pantoprazol								
EXPO	Ezomeprazol 20 mg/d	50,2 (14,1)	m: 888 (64,5)	A: 447 (32,5) B: 607 (44,1) C: 263 (19,1) D: 60 (4,4)	Neg.: 956 (69,4) Poz.: 375 (27,2) Nieznany: 46 (3,3)	≤ 37 (2,7)	b.d.	17,9 (przełyk Barretta)
	Pantoprazol 20 mg/d	50,7 (13,8)	m: 856 (61,6)	A: 451 (32,5) B: 621 (44,7) C: 251 (18,1) D: 66 (4,8)	Neg.: 961 (69,2) Poz.: 377 (27,1) Nieznany: 51 (3,7)	≤ 36 (2,6)	b.d.	16,4 (przełyk Barretta)
EMANCIPATE	Ezomeprazol 20 mg/d	48,8 (14,5)	m: 396 (59,4)	A: 305 (45,7) B: 290 (43,5)	Neg.: 473 (71,5) Poz.: 189 (28,6)	b.d.	143 (21,4)	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD	Status H. Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Scholten 2007	Pantoprazol 20 mg/d	49,0 (14,1)	m: 373 (58,6)	C: 59 (8,9) D: 13 (2,0) A: 296 (46,5) B: 271 (42,6) C: 58 (9,1) D: 11 (1,7)	Neg.: 430 (68,0) Poz.: 202 (32,0)	b.d.	136 (21,4)	b.d.
	Ezomeprazol 20 mg/d	52,7 (13,4)	m: 44 (44)	A: 58 (58) B: 33 (33) enGORD*: 9 (9)	Neg.: 83 (83,0) Poz.: 17 (17,0)	0 (0)	b.d.	b.d.
	Pantoprazol 20 mg/d	54,5 (12,6)	m: 56 (57)	A: 60 (60,6) B: 34 (34,3) enGORD*: 5 (5,1)	Neg.: 84 (84,8) Poz.: 15 (15,2)	1 (1,0)	b.d.	b.d.
Ezomeprazol vs lanzoprazol								
METROPOLE	Ezomeprazol 20 mg/d	49,3	m: 388 (63,1)	A: 232 (37,7) B: 269 (43,7) C: 95 (15,4) D: 19 (3,1)	Poz.: 184 (29,9) Nieznany: 29 (4,7)	≤ 16 (2,6)	b.d.	b.d.
	Lanzoprazol 15 mg/d	49,2	m: 356 (58,5)	A: 229 (37,6) B: 278 (45,6) C: 82 (13,5) D: 20 (3,3)	Poz.: 195 (32,0) Nieznany: 21 (3,4)	≤ 14 (2,3)	b.d.	b.d.
Devault 2006	Ezomeprazol 20 mg/d	47,5 (18-75)**	m: 297 (59,3)	A: 178 (35,5) B: 202 (40,3) C: 98 (19,6) D: 23 (4,6)	Poz.: 53 (10,6)	≤ 82 (16,4)	b.d.	b.d.
	Lanzoprazol 15 mg/d	47,9 (18-78)**	m: 293 (58,6)	A: 194 (38,8) B: 175 (35,0) C: 109 (21,8)	Poz.: 57 (11,4)	≤ 82 (16,4)	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD	Status H. Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
				D: 22 (4,4)				

* ChRP negatywna endoskopowo; ** średnia (zakres).

Tabela 94. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Status GERD	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Ezomeprazol vs pantoprazol								
Monnikes 2005	Ezomeprazol 20 mg/d	52,6 (15,4)	m: 99 (37,2)	b.d.	Poz.: 140 (52,6) Neg.: 126 (47,4)	b.d.	55 (20,4)	b.d.
	Pantoprazol 20 mg/d	51,2 (14,2)	m: 104 (39,5)	b.d.	Poz.: 122 (46,4) Neg.: 141 (53,6)	b.d.	55 (20,9)	b.d.
Ezomeprazol vs omeprazol								
Armstrong 2004 study A	Ezomeprazol 20 mg/d	48,0 (18–80)**	m: 183 (43,3)	b.d.	Neg.: 262 (61,9) Poz.: 147 (34,0) Nieznany: 14 (3,3)	b.d.	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg/d	48,3 (19–78)**	m: 187 (43,1)	b.d.	Neg.: 292 (67,3) Poz.: 127 (29,3) Nieznany: 15 (3,5)	b.d.	b.d.	b.d.
Armstrong 2004 study C	Ezomeprazol 20 mg/d	48,5 (19–79)**	m: 175 (52,1)	b.d.	Neg.: 226 (67,3) Poz.: 108 (32,1) Nieznany: 2 (0,6)	b.d.	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg/d	48,5 (20–79)**	m: 168 (50,3)	b.d.	Neg.: 237 (71,0) Poz.: 93 (27,8) Nieznany: 4 (1,3)	b.d.	b.d.	b.d.

** Średnia (zakres).

Tabela 95. Wyjściowe dane demograficzne – eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Wcześniejsze eradykacje [n (%)]	Pacjenci z wrzodami dwunastnicy [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Ezomeprazol vs omeprazol								
Subei 2007	Ezomeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	41,7 (14,3)	m: 112 (64,5)	10 (5,4)	b.d.	1 wrzód: 142 (77,6) 2 wrzody: 35 (18,8) ≥ 3 wrzody: 9 (4,8)	b.d.	b.d.
	Omeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	39,7 (11,7)	m: 124 (66,0)	10 (5,3)	b.d.	1 wrzód: 155 (82,4) 2 wrzody: 26 (13,8) ≥ 3 wrzody: 7 (3,7)	b.d.	b.d.
Veldhuyzen 2000	Ezomeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	53 (14)	m: 136 (66,7)	b.d.	18 (9)	< 1 roku: 40 (20) 1-5 lat: 35 (17) > 5 lat: 129 (63)	76 (37)	b.d.
	Omeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	54 (15)	m: 119 (60,7)	b.d.	25 (13)	< 1 roku: 45 (23) 1-5 lat: 32 (16) > 5 lat: 119 (61)	76 (39)	b.d.
Tulassay 2001	Ezomeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	46 (13)	m: 138 (64,5)	b.d.	12 (6)	< 1 roku: 64 (30) 1-5 lat: 36 (17) > 5 lat: 114 (53)	122 (57)	b.d.
	Omeprazol 20 mg + amoksycylina 1000 mg + klarytromycyna 500 mg/2 x dz.	45 (13)	m: 132 (60,3)	b.d.	15 (7)	< 1 roku: 71 (32) 1-5 lat: 55 (25) > 5 lat: 93 (43)	124 (57)	b.d.

Tabela 96. Wyjściowe dane demograficzne – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania NLPZ [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Przyjmujący COX-2 [n (%)]	Czynniki ryzyka [n (%)]
Esomeprazol vs placebo									
NASA 1 (Hawkey 2005)	Esomeprazol 20 mg/d	55,0 (13,2)	k: 134 (70,5)	RZS: 39 (20,5) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 78 (41,1) Inny: 73 (38,4)	Neg.: 168 (88,4) Poz.: 19 (10,0) Nieznany: 3 (1,6)	b.d.	b.d.	57 (30,0)	b.d.
	Placebo	55,6 (12,2)	k: 151 (74,4)	RZS: 43 (21,2) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 82 (40,4) Inny: 78 (38,4)	Neg.: 172 (84,7) Poz.: 25 (12,3) Nieznany: 6 (3,0)	b.d.	b.d.	60 (29,6)	b.d.
SPACE 1 (Hawkey 2005)	Esomeprazol 20 mg/d	53,4 (12,7)	k: 140 (74,9)	RZS: 41 (21,9) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 73 (39,0) Inny: 73 (39,0)	Neg.: 169 (90,4) Poz.: 12 (6,4) Nieznany: 6 (3,2)	b.d.	b.d.	61 (32,6)	b.d.
	Placebo	55,0 (12,9)	k: 144 (76,2)	RZS: 47 (24,9) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 76 (40,2) Inny: 66 (34,9)	Neg.: 166 (87,8) Poz.: 20 (10,6) Nieznany: 3 (1,6)	b.d.	b.d.	74 (39,2)	b.d.
NASA 2, SPACE 2 (Hawkey 2007)	Esomeprazol 20 mg/d	54,4 (11,9)	m: 43 (21,4)	RZS: 37 (18,4) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 91 (45,3) Inny: 73 (36,3)	Neg.: 187 (93,0) Poz.: 13 (6,5) Nieznany: 1 (0,5)	b.d.	b.d.	34,3	b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania NLPZ [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Przyjmujący COX-2 [n (%)]	Czynniki ryzyka [n (%)]
VENUS (Scheiman 2006)	Placebo	57,1 (13,4)	m: 57 (27,3)	RZS: 51 (24,4) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 90 (43,1) Inny: 68 (32,5)	Neg.: 200 (95,7) Poz.: 7 (3,3) Nieznany: 2 (1,0)	b.d.	b.d.	35,9	b.d.
	Ezomeprazol 20 mg/d	66,0 (9,0)	k: 173 (64,8)	RZS: 37 (13,9) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 193 (72,3) Inny: 37 (13,9)	Poz.: 20 (7,5)	b.d.	b.d.	101 (37,8)	Wiek ≥ 60 lat: 209 (78,3) Wrzód w ciągu ostatnich 5 lat: 22 (8,2) Oba czynniki: 27 (10,1)
	Placebo	65,6 (9,3)	k: 182 (68,2)	RZS: 44 (16,5) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 182 (68,2) Inny: 41 (15,4)	Poz.: 28 (10,5)	b.d.	b.d.	99 (37,1)	Wiek ≥ 60 lat: 203 (76,0) Wrzód w ciągu ostatnich 5 lat: 33 (12,4) Oba czynniki: 24 (9,0)
	Ezomeprazol 20 mg/d	63,9 (10,7)	k: 153 (79,7)	RZS: Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: Inny:	Poz.: 35 (18,2)	b.d.	b.d.	24 (12,5)	Wiek ≥ 60 lat: 128 (66,7) Wrzód w ciągu ostatnich 5 lat: 46 (24,0) Oba czynniki: 16 (8,3)
PLUTO (Scheiman 2006)	Placebo	64 (11,8)	k: 143 (77,3)	RZS: Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: Inny:	Poz.: 25 (13,5)	b.d.	b.d.	35 (18,9)	Wiek ≥ 60 lat: 114 (61,6) Wrzód w ciągu ostatnich 5 lat: 49 (26,5) Oba czynniki: 21 (11,4)

Komparatory vs placebo

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania NLPZ [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Przyjmujący COX-2 [n (%)]	Czynniki ryzyka [n (%)]
Cullen 1998	Omeprazol 20 mg/d	57 (68,7)	k: 55 (65)	RZS: 33 (40) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 38 (46) Inny: 12 (14)	Poz.: 27 (33)	b.d.	b.d.	b.d.	Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 27 (33) Oba czynniki: b.d.
	Placebo	55 (64,7)	k: 56 (69)	RZS: 31 (36) Choroba zwyrodnieniowa kości i stawów: 41 (48) Inny: 13 (15)	Poz.: 21 (25)	b.d.	b.d.	b.d.	Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 21 (25) Oba czynniki: b.d.
Ekstrom 1996	Omeprazol 20 mg/d	58 (25 – 80)*	k: 54 (63,5)	RZS: 14 (16) Choroba zwyrodnieniowa stawów: 49 (58) Inny: 22 (26)	Poz: 45 (53)	b.d.	18 (21)	b.d. większość pacjentów przyjmowała naproksen, diklofenak, tenoksykam, ibuprofen, ketoprofen, sulindac	Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 23 (27) Oba czynniki: b.d.
	Placebo	59 (30 - 78)*	k: 67 (74,4)	RZS: 54 (60) Choroba zwyrodnieniowa stawów: 8 (9) Inny: 28 (31)	Poz: 46 (51)	b.d.	20 (22)		Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 21 (23) Oba czynniki: b.d.
Graham 2002	Lanzoprazol 15 mg/d	61,6 (12,1)	k: 86 (63)	b.d.	Poz: 0 (0) – kryterium wykluczenia	\leq 4 (3)	24 (18)	b.d.	Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 21 (25) Oba czynniki: b.d.
	Placebo	60,5 (11,8)	k: 87 (65)	b.d.	Poz: 0 (0) – kryterium wykluczenia	\leq 5 (4)	38 (29)	b.d.	Wiek \geq 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 21 (25) Oba czynniki: b.d.
Hawkey 1998	Omeprazol 20 mg/d	58 (23-79)*	k: 173 (63)**	RZS: 107 (39)**	Poz: 115 (42)**	b.d.	52 (19)**	b.d.	Wiek \geq 60 lat: b.d.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania NLPZ [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Przyjmujący COX-2 [n (%)]	Czynniki ryzyka [n (%)]
				Choroba zwyrodnieniowa stawów: 129 (47)** Inny lub oba wskazania łącznie: 38 (14)					Wcześniejszy wrzód: 79 (29)** Oba czynniki: b.d.
	Placebo	57 (20-80)*	k: 107 (69)**	RZS: 57 (37)** Choroba zwyrodnieniowa stawów: 70 (45) Inny lub oba wskazania łącznie: 29 (19)	Poz: 59 (38)**	b.d.	36 (23)**	b.d.	Wiek ≥ 60 lat: b.d. Wcześniejszy wrzód: 48 (31) Oba czynniki: b.d.
Holtmann 2011	Pantoprazol 20 mg/d	53.2 (15.1)	k: 253 (66.4)	b.d.	Poz: 149 (39,1)	5 (1,3)	79 (21)***	b.d.	b.d.
	Placebo	52.1 (13.9)	k: 240 (65.6)	b.d.	Poz: 157 (42,9)	3 (0,8)	93 (24)***	b.d.	b.d.

* Zakres; ** wyliczone z procentów; *** dotyczy zarówno pacjentów, którzy palą codziennie, jak i okazjonalnie.

Tabela 97. Wyjściowe dane demograficzne – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania ASA [n (%)]	Status H.Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
Ezomeprazol vs placebo								
Scheiman 2011 (OBERON)	Ezomeprazol 20 mg/d	67,7 (24-89)**	m: 429 (53,4)	Prewencja pierwotna: 368 (45,8)	Neg.: 605 (75,2) Poz.: 149 (18,5) Nieznany: 50 (6,2)	77 (9,6)	73 (9,1)	Wrzody żołądka w wywiadzie: 100 (12,4) Wrzody dwunastnicy w

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Cel stosowania ASA [n (%)]	Status H. Pylori [n (%)]	Pacjenci rasy azjatyckiej [n (%)]	Palacze [n (%)]	Pacjenci z powikłaniami (%)
	Placebo	67,4 (24-94)**	m: 403 (50,1)	Prewencja wtórna: 421 (52,4) Prewencja pierwotna: 386 (48,0) Prewencja wtórna: 401 (49,8)	Neg.: 574 (71,3) Poz.: 171 (21,2) Nieznany: 60 (7,4)	82 (10,2)	73 (9,1)	wywiadzie: 121 (15,0) ChRP w wywiadzie: 63 (7,8) Wrzody żołądka w wywiadzie: 89 (11,1) Wrzody dwunastnicy w wywiadzie: 133 (16,5) ChRP w wywiadzie: 61 (7,6)
	Ezomeprazol 20 mg/d	67,7 (8,1)	m: 407 (53,7)	Prewencja wtórna: 408 (53,8)	Poz.: 138 (18,2)	b.d.	69 (9,1)	Wrzody żołądka w wywiadzie: 97 (12,8) Wrzody dwunastnicy w wywiadzie: 116 (15,3) ChRP w wywiadzie: 61 (8,0)
Scheiman 2013 (OBERON)	Placebo	67,5 (8,0)	m: 380 (49,8)	Prewencja wtórna: 388 (50,9)	Poz.: 163 (21,4)	b.d.	69 (9,0)	Wrzody żołądka w wywiadzie: 87 (11,4) Wrzody dwunastnicy w wywiadzie: 127 (16,6) ChRP w wywiadzie: 60 (7,9)
	Ezomeprazol 20 mg/d	69,5 (6,6)	m: 280 (56,8)	b.d.	Neg.: 360 (73,0) Poz.: 112 (22,7) Nieznany: 21 (4,3)	b.d.	b.d.	b.d.
Yeomans 2008	Placebo	69,1 (6,5)	m: 286 (57,4)	b.d.	Neg.: 368 (73,9) Poz.: 112 (22,5) Nieznany: 18 (3,6)	b.d.	b.d.	b.d.

** średnia (zakres).

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku											
Ezomeprazol vs pantoprazol											
Labenz 2005b	EZO 40 mg	1574	1562*	163 (10,4)	69 (4,4)	10 (0,6)	32 (2,0)	-	45† (2,9)	-	47 (3,0)
	PANTO 40 mg	1596	1589*	194 (12,2)	118 (7,4)	11 (0,7)	30 (1,9)	-	3‡ (0,2)	-	32 (2,0)
Glatzel 2006	EZO 40 mg	277§	277	W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=45), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania (najczęstsze przyczyny: nieprzestrzeganie terminów wizyt i badań endoskopowych, jednoczesne stosowanie zabronionych leków, niestosowanie się do zaleceń dotyczących formularza ReQuest)							
	PANTO 40 mg	284§	284	W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=40), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania (najczęstsze przyczyny – patrz wyżej)							
Bardhan 2007	EZO 40 mg	293§	293	44 (15,0)	3 (1,0)	-	13 (4,4)	-	-	-	28 (9,6)
	PANTO 40 mg	289§	288**	28 (9,7)	0 (0)	-	3 (1,0)	-	-	-	24 (8,3)
Gillessen 2004	EZO 40 mg	114	114	W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=11), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania							

* Wśród wszystkich randomizowanych 3170 pacjentów, 19 nieuwzględniono w analizie z powodu: przyjmowania nieznanego leku (n=9), naruszenia protokołu (n=10).

† Niespełnione kryterium włączenia (n=1), spełnione kryterium przerwania określone w badaniu (n=44).

‡ Niespełnione kryteria włączenia (n=3).

§ Liczba osób, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku.

** Naruszenie kryterium włączenia/wyłączenia (n=1).

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Vcev 2006	PANTO 40 mg	113	113		W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=19), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania						
	EZO 40 mg	90	176*		b.d.						
	PANTO 40 mg	90		b.d.							
Scholten 2003	EZO 40 mg	105	105		W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=10†), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania						
	PANTO 40 mg	112	112		W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=13†), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania						
Esomeprazol vs omeprazol											
Kahrillas 2000	EZO 40 mg	654	653	48 (7,3)	-	20 (3,1)	13 (2,0)	-	-	-	15 (2,3)
	OME 20 mg	650	649	51 (7,8)	-	13 (2,0)	13 (2,0)	-	-	-	25 (3,8)
Richter 2001	EZO 40 mg	1216	1216	55 (4,5)	1 (0,1)	13 (1,1)	11 (0,9)	17 (1,4)	13 (1,1)	-	-
	OME 20 mg	1209	1209	54 (4,5)	3 (0,2)	12 (1,0)	13 (1,1)	14 (1,2)	12 (1,0)	-	-
Schmitt 2006	EZO 40 mg	576	576	69 (6,0)	-	11 (1,0)	26 (2,3)	12 (1,0)	20 (1,7)	-	-
	OME 20 mg	572	572								
Esomeprazol vs lansoprazol											

* Z analizy wykluczono 2 pacjentów z powodu złamania protokołu oraz 2 dodatkowych z powodu przyjmowania nieznanego leku; w badaniu nie podano, której grupy oszacowania te dotyczą.

† Złamanie protokołu obejmowało takie czynniki jak (dane sumaryczne dla obu interwencji): pominięta wizyta (n=5), nieprzestrzeganie terminów wizyt (n=13), równoczesne stosowanie zabronionych leków (n=11).

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Castell 2002	EZO 40 mg	2624	2624	313 (6,0)	-	103 (2,0)	97 (1,9)	55 (1,0)	-	-	58 (1,1)
	LANZO 30 mg	2617	2617								
Fennerty 2005	EZO 40 mg	499	498	32 (6,4)	-	9 (1,8)	5 (1,0)	6 (1,2)	3* (0,6)	-	9 (1,8)
	LANZO 30 mg	502	501	30 (6,0)	-	9 (1,8)	9 (1,8)	5 (1,0)	4* (0,8)	-	3 (0,6)
Howden 2002	EZO 40 mg	141	141	6 (4,3)	0 (0)	1 (0,7)	5 (3,5)	-	0 (0)	-	0 (0)
	LANZO 30 mg	143	143	7 (4,9)	1 (0,7)	0 (0)	2 (1,4)	-	2 (1,4)	-	2 (1,4)
Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku											
Ezomeprazol vs pantoprazol											
Labenz 2005a	EZO 20 mg	1398	1377	190 (13,6)	78 (5,6)	20 (1,4)	21 (1,5)	-	9* (0,6)	-	62 (4,4)
	PANTO 20 mg	1415	1389	274 (19,4)	181 (12,8)	17 (1,2)	19 (1,3)	-	6* (0,4)	-	51 (3,6)
Goh 2007	EZO 20 mg	667	667		b.d.		2 (0,3)	b.d.	159† (23,8)		b.d.
	PANTO 20 mg	636	636		b.d.		5	b.d.	139† (21,9)		b.d.
Scholten 2007	EZO 20 mg	100	100	55 (27,6)	7 (3,5)	-	48† (24,1)	-	-	-	-

* Spełnione kryterium wyłączenia.

† W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu, które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania.

‡ Wśród działań niepożądanych wyróżniono: działania niezwiązane z przyjmowaną interwencją (n=46), działania prawdopodobnie lub na pewno związane ze stosowaną interwencją (n=2).

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]							
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne	
	PANTO 20 mg	99	99									
Ezomeprazol vs lanzoprazol												
Lauritsen 2003b	EZO 20 mg	619	615*	97 (15,7)	40 (6,5)	17 (2,7)	27 (4,4)	-	-	-	13 (2,1)	
	LANZO 30 mg	617	609*	128 (20,7)	84 (13,6)	8 (1,3)	24 (3,9)	-	-	-	12 (1,9)	
Devault 2006	EZO 20 mg	512	501	112 (21,9)	38 (7,4)	25 (4,9)	16 (3,1)	22 (4,3)	1 (0,2)	-	10 (6,6)	
	LANZO 30 mg	514	500	134 (26,1)	68 (13,2)	21 (4,1)	20 (3,9)	17 (3,3)	1 (0,2)	-	7 (1,4)	
Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)												
Ezomeprazol vs pantoprazol												
Monnikes 2005	EZO 20 mg	270†	266	W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=41), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania								
	PANTO 20 mg	269†	263	W badaniu raportowano jedynie naruszenie protokołu (n=37), które nie jest jednoznaczne z nieukończeniem badania								
Ezomeprazol vs omeprazol												
Armstrong 2004A	EZO 20 mg	423	423	b.d.								
	OME 20 mg	434	434	b.d.								
Armstrong 2004C	EZO 20 mg	336	336	b.d.								

* Liczebność pacjentów randomizowanych pomniejszona o liczbę pacjentów, którzy nie przyjęli ani jednej dawki leku.

† Liczebność pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Eradykacja <i>Helicobacter Pylori</i>											
Ezomeprazol vs omeprazol											
Subei 2007	EAC	382	186		b.d.						
	OAC		188		b.d.						
Veldhuyzen 2000	EAC	224	204	16 (3,6)	Najczęstsze przyczyny nieukończenia to: <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane, • utrata z obserwacji, • wycofanie zgody. 						
	OAC	224	196								
Tulassay 2001	EAC	222	214	13 (2,9)	Najczęstsze przyczyny nieukończenia to: <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane, • utrata z obserwacji, • wycofanie zgody. 						
	OAC	224	219								
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ											
Ezomeprazol vs placebo											
Hawkey 2005 (NASA1)	EZO 20 mg	195	190	9 (4,6)	2 (1,0)	-	4 (2,1)	2 (1,0)	1 (0,5)	-	-
	PLA	207	203	13 (6,3)	7 (3,4)	-	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	-	1 (0,5)
Hawkey 2005 (SPACE 1)	EZO 20 mg	187	187	16 (8,6)	6 (3,2)	-	3 (1,6)	1 (0,5)	3 (1,6)	-	3 (1,6)
	PLA	189	189	8 (4,2)	3 (1,6)	-	1 (0,5)	-	4 (2,1)	-	-
Hawkey 2007 (NASA 2)	EZO 20 mg	110	110	25 (22,7)	9 (8,2)	-	3 (2,7)	1 (0,9)	9 (8,2)	-	3 (2,7)
	PLA	118	117	46 (39,0)	21 (17,8)	-	7 (5,9)	2 (1,7)	11 (9,3)	-	5 (4,2)

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Hawkey 2007 (SPACE 2)	EZO 20 mg	92	92	27 (29,3)	7 (7,6)	0 (0)	10 (9,2)	3 (3,3)	7 (7,6)	-	0 (0)
	PLA	94	94	30 (31,9)	21 (22,3)	1 (1,1)	2 (2,1)	3 (3,2)	1 (1,1)	-	2 (2,1)
Scheiman 2006 (VENUS)	EZO 20 mg	281	267	64 (22,8)	8 (2,8)	3 (1,1)	15 (5,3)	15 (5,3)	7 (2,5)	-	16 (5,7)
	PLA	281	267	109 (38,8)	44 (15,7)	3 (1,1)	33 (11,7)	20 (7,1)	3 (1,1)	-	6 (2,1)
Scheiman 2006 (PLUTO)	EZO 20 mg	195	192	32 (16,4)	3 (1,5)	2 (1,0)	5 (2,6)	12 (6,2)	4 (2,1)	-	6 (3,1)
	PLA	192	185	61 (31,8)	13 (6,8)	2 (1,0)	17 (8,9)	18 (9,4)	4 (2,1)	-	7 (3,6)
Omeprazol vs placebo											
Cullen 1998	OME 20 mg	83	83	b.d.	b.d.	b.d.	5 (6,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo	86	85*	b.d.	b.d.	b.d.	7 (8,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ekstrom 1996	OME 20 mg	86	85†	b.d.	b.d.	b.d.	4 (4,7)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo	91	90‡	b.d.	b.d.	b.d.	1 (1,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

* Nieprzyjęcie żadnej dawki NLPZ (n=1).

† Nieprzyjęcie żadnej dawki badanego leku (n=1).

‡ Nieprzyjęcie żadnej dawki NLPZ (n=1).

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Hawkey 1998	OME 20 mg	732*	274/275 [†]	33 (12,0) [‡]	b.d.	b.d.	11 (3,9) [§]	11 (3,9) ^{**}	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo		155	16 (10,3)	b.d.	b.d.	3 (1,9) [§]	8 (5,1) ^{**}	b.d.	b.d.	b.d.
Pantoprazol vs placebo											
Holtmann 2011	PANTO 20 mg	404	381 ^{††}	75 (18,6) ^{‡‡}	-	-	-	-	75 (18,6)	-	-
	Placebo	396	366 ^{††}	79 (19,9) ^{‡‡}	-	-	-	-	79 (19,9)	-	-
Lanzoprazol vs placebo											
Graham 2002	LANZO 15 mg	136	136	14 (10,3)	2 (1,5)	-	4 (2,9)	-	1(0,7) ^{§§}	-	6 (4,4)
	Placebo	134	133	23 (17,2)	4 (3,0)	-	9 (6,7)	-	3(2,2) ^{§§}	-	7 (5,2)
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA											

* Nieprzyjęcie żadnej dawki badanego leku (n=2), brak informacji o leczeniu (n=1), istotne naruszenie kryteriów włączenia (n=1), inne (n=3).

[†] Analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa.

[‡] W badaniu podano wartość 12,1%.

[§] Wyliczone z procentów.

^{**} Zdefiniowane jako „brak chęci kontynuowania badania”.

^{††} Zbyt mała ilość NLPZ przyjmowana przez wykluczonych pacjentów.

^{‡‡} Brak pewności czy pacjenci przegrali badanie, ale zostali usunięci z analizy ITT ze względu na złamanie protokołu.

^{§§} Brak dostosowania się do zaleceń lekarza/wymogów terapii.

Badanie	Grupa badana	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	Przyczyna nieukończenia [n (%)]						
					Brak efektu terapeutycznego	Utrata z obserwacji	Działania niepożądane	Wycofanie zgody	Decyzja lekarza/złamanie protokołu	Zgon	Inne
Ezomeprazol vs placebo											
Scheiman 2011	EZO 20 mg	804	804	118 (14,7)	8 (1,0)	6 (0,7)	33 (4,1)	34 (4,2)	28* (3,5)	-	8 (1,0)
	PLA	805	805	168 (20,9)	48 (6,0)	5 (0,6)	28 (3,5)	47 (5,8)	32† (4,0)	-	5 (0,6)
Yeomans 2008	EZO 20 mg	494	493‡	69 (14,0)	2 (0,4)	9 (1,8)	19 (3,8)	23§ (4,7)	14** (2,8)	-	2 (0,4)
	PLA	498	498	108 (21,7)	26 (5,2)	3 (0,6)	26 (5,2)	32†† (6,4)	19‡‡ (3,8)	-	2 (0,4)

* Nieprawidłowe włączenie (n=14), niestosowanie się do zaleceń lekarza (n=5), spełnione kryterium przerwania określone w badaniu (n=9).

† Nieprawidłowe włączenie (n=13), niestosowanie się do zaleceń lekarza (n=12), spełnione kryterium przerwania określone w badaniu (n=7).

‡ Liczba randomizowanych pacjentów pomniejszona o jednego pacjenta, u którego w wyjściowej endoskopii wykryto wrzód trawienny.

§ Wycofanie zgody (n=21), powody osobiste (n=2).

** Nieprawidłowe włączenie (n=7), spełnione kryterium przerwania określone w badaniu (n=7).

†† Wycofanie zgody (n=29), powody osobiste (n=3).

‡‡ Nieprawidłowe włączenie (n=6), spełnione kryterium przerwania określone w badaniu (n=8), niestosowanie się do zaleceń lekarza (n=5).

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tabela 98. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	Wyleczenie zapalenia przełyku (potwierdzone endoskopowo)	Opanowanie zgagi	% dni lub nocy bez zgagi	Czas do 1 opanowania objawów zgagi	Czas do trwałego opanowania zgagi	Opanowanie /nasilenie objawów	Inne
Ezomeprazol vs omeprazol							
Kahrilas 2000	+ po 4 i 8 tygodniach	+ (do 4 tygodnia)	+ (po 4 tygodniach)	+ (% p. do 1 i do 7 dnia, mediana)	+ (% p. do 1 i do 28 dnia, mediana)		
Richter 2001	+ (4 i 8 tydzień)	+ (4-stopniowa skala, 4 tydzień)	+ (do 4 tygodnia)	+ (% p. do 1 i 7 dnia, oraz mediana dni)	+ (co najmniej 7 dni, mediana, % p. do 1, 14 i 28 dnia)		
Schmitt 2006	+ (4 i 8 tydzień)	+ (4-stopniowa skala, 4 tydzień)	+ (do 4 tygodnia)				
Ezomeprazol vs pantoprazol							
Bardhan 2007	+ (4, 8 i 12 tydzień)					+ (Re-Quest score, 4, 8 i 12 tydzień)	całkowite wyleczenie (wyleczenie zapalenia i opanowanie objawów)
Glatzel 2007				+ (dni)	+ (dni)	+ (ReQuest, także z podziałem na H. Pylori negative/positive)	% pacjentów, u których zaobserwowano nawrót objawów po zakończeniu leczenia
Vcev 2006	+ (4 i 8 tydzień)		+ (dni)		+ (mediana, co najmniej 7 dni)		
Labenz 2005b (E vs P)	+ (4 i 8 tydzień)		+ (dni)		+ (co najmniej 7 dni, mediana i % pacjentów – 22 dni)		
Gillessen 2004	+ (4-6 tygodni, 8-10 tygodni)	+ (4-6 tygodni, 8-10 tygodni)				+ (4-6 oraz 8-10 tygodni, oddzielne dane dla zgaga, wymiotowanie kwasem, dysfagia)	
Scholten 2003		+ (% pacjentów którzy nie odczuwali zgagi)		+ (średnia)		+ (nasilenie objawów, skala 5 stopniowa)	kwestionariusz GSRs (w tym całkowite wyleczenie wg kryteriów GSRs) w 28 dniu

Ezomeprazol vs lansoprazol						
Castell 2002	+	+	+	+	+	+
	(4 i 8 tydzień)	(4 tydzień)		(mediana, oddzielne dane dla nocnej zgagi, 4 tydz.)	(co najmniej 7 dni, mediana, % p. 4 tydz.)	
Fennerty 2005	+	+	+		+	+
	(4 i 8 tydzień)	(4 tydzień)	(4 tydzień)		(co najmniej 7 dni, mediana, % p. do 4 tyg.)	(4 tyg., zgaga, kwaśne wymioty, dysfagia, ból w nadbrzuszu)
Howden 2002	+		+			+
	(4 i 8 tydzień, także z podziałem na wyjściowy stan)		(oceniane na wstępie, 3 dnia i po tygodniu leczenia, także dane łącznie)			(nasilenie zgagi w dzień i w nocy)

Tabela 99. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	Całkowite wyleczenie (remisja - brak objawów i potwierdzenie przez endoskopię)	Udział pacjentów z remisją	Ustąpienie /nasilenie objawów	Remisja - endoskopia	Udział pacjentów z nawrotami	Chęć przerwania leczenia	Inne
Ezomeprazol vs pantoprazol							
Goh 2007 EMANCIPATE	+	+	+			+	
	(po 6 miesiącach)		(udział pacjentów, 4 stopniowa skala)			(podana tylko wartość przybliżona)	
Labenz 2005a (EXPO)	+	+	+	+			
	(po 6 miesiącach)	(pacjenci, u których utrzymało się opanowanie objawów w 6 miesiącu)	(udział pacjentów, zgaga i kwaśne wymioty, wszystkie objawy)	(po 6 miesiącach)			
Ezomeprazol vs lansoprazol							
Devault 2006	+		+	+	+		+
	(po 6 miesiącach, liczba pacjentów po 3 i 6 miesiącach)		(udział pacjentów bez zgagi, kwaśnych wymiotów, bólu w nadbrzuszu oraz dysfagii)	(także oszacowane)	(w tym wartości dla pacjentów z nawrotami w postaci nadżerek)		udział pacjentów bez objawów, u których zaobserwowano nawrót zapalenia
Lauritsen 2003b (METROPOLE)	+		+	+			
	(po 6 miesiącach)		(udział pacjentów bez objawów: zgaga, kwaśne wymioty, ból w nadbrzuszu, 6 miesięcy)	(life tables estimates)			
Scholten 2007			+				+
			(nasilenie objawów: zgaga, kwaśne odbijanie, ból przy przełykaniu, objawy łącznie)				średnia ilość przyjmowanych tabletek

Tabela 100. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Badanie	Opanowanie zgagi	Kontrola zgagi	Kontrola innych objawów	% dni lub nocy bez zgagi	Czas do trwałego opanowania zgagi	Czas do pierwszego opanowania zgagi	Inne
Ezomeprazol vs omeprazol							
Armstrong 2004 (2 badania)	+ (brak zgagi w ciągu 7 ostatnich dni przed 3 i 2 wizytą)	+ (≤1 dzień zgagi w ciągu 7 dni przed 3 wizytą oraz oceniana przez pacjenta)	+ (kwaśne wymioty, dysfagia)	+ (średnia)	+ (7 dni bez zgagi, mediana)		uczucie poprawy (kwestionariusz OTE)
Ezomeprazol vs pantoprazol							
Mönnikes 2005					+ (do 1 dnia kiedy wartość wsp. ReQuest spadła poniżej odp. poziomu i pozostała do końca badania, mediana, % K-M pacjentów do 14 i 28 dnia)	+ (do 1 dnia, kiedy wartość wsp. ReQuest spadła poniżej odp. poziomu, mediana, % K-M pacjentów do 14 i 28 dnia)	

Tabela 101. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – eradykacja Helicobacter Pylori.

Badanie	Eradykacja bakterii	Wyleczenie wrzodów dwunastniczych	Kontrola objawów
Ezomeprazol vs omeprazol			
Veldhuyzen 2000	+		+ (ból w nadbrzuszu, także z podziałem na pacjentów H. pylori +/-; zgaga,
Tulassay 2001			+ (zgaga i ból w nadbrzuszu, % z wykresu)
Subei 2007			+ (zgaga, kwaśne wymioty, ból w nadbrzuszu, % z wykresu)

Tabela 102. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – dla ezomeprazolu.

Badanie	GSRS	QOLRAD Quality of Life in Reflux and	Powstawanie wrzodów żołądka i	Opanowanie objawów	Ocena objawów z górnego odcinka	Ocena objawów przez badacza	Udział pacjentów, u których	Czas do opanowania objawów	Udział dni bez objawów	Nawrót objawów (udział pacjentów)	Inne
---------	------	--	-------------------------------------	-----------------------	---------------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------------	---	------

		dyspepsia	dwunastnicy		przewodu pokarmowego (raport pacjenta)		zaobserwowano poprawę					
Ezomeprazol vs placebo												
Hawkey 2005 (NASA1, SPACE1) 4 tyg.	+	+			+	(ból, dyskomfort, pieczenie, 7-stopniowa skala)	+	(22 dni)	+	(mediana)	+	średnia ilość tabletek typu „antacid”, zmiany w ich ilości w trakcie leczenia, OTE, SF-36 (<i>Overall Treatment Effect</i>)
Hawkey 2007 (NASA2, SPACE2) 6 mies.	+	+	(K-M <i>life tables</i>)				+				+	(nawrót objawów ze strony GI, także z uwagi na różne czynniki m. in. nieselektywne NLPZ i COX-2 oraz na poszczególne objawy)
Scheiman 2006 (VENUS, PLUTO)			+	(K-M <i>life tables</i> , także z podziałem na nieselektywne NLPZ i COX-2, 1, 3 i 6 mies.)	+	(udział pacjentów z objawami po 1 mies.)						średnia ilość tabletek typu „antacid”

Tabela 103. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – dla komparatorów.

Badanie	GSRS	QOLRAD Quality of Life in Reflux and dyspepsia	Powstawanie wrzodów żołądka i dwunastnicy	Opanowanie objawów	Ocena objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego (raport pacjenta)	Ocena objawów przez badacza	Udział pacjentów, u których zaobserwowano poprawę	Czas do opanowania objawów	Udział dni bez objawów	Nawrót objawów (udział pacjentów)	Inne
Omeprazol vs placebo											
Cullen 1998			+ (liczba pacjentów, także z podziałem na wrzód żołądka, dwunastnicy), udział pacjentów w remisji przez 6 miesięcy	+ (liczba pacjentów z dyspepsją i nadżerkami lub bez, liczba pacjentów z biegunką)							
Hawkey 1998	QOL GSRS (dla bólu brzucha i refluksu)		+ (oddzielne dane dla >5 mm, z podziałem na wrzody żołądka i dwunastnicy, oraz infekcja H. Pylori)								+ (odsetek remisji, pojawienie się wrzodów lub nadżerek krzywa Kaplana Meiera)
Ekstrom 1996			+ (liczba pacjentów, także z podziałem na wrzód żołądka, dwunastnicy oraz uwzględnienie populacji z infekcją H. Pylori)	+ (liczba pacjentów z licznymi nadżerkami, >10; łagodnymi objawami dyspepsji)						+ (nawrót wrzodów, nadżerek lub objawów dyspeptycznych)	+ (odsetek remisji w zakresie wrzodów, nadżerek lub objawów dyspeptycznych)
Pantoprazol vs placebo											
Holtmann 2011					+ (stopień nasilenia objawów)						+ (mediana liczby dni z objawami ze strony GI; odsetek dni bez tych objawów, odsetek pacjentów, u których uzyskano opanowanie objawów)

Lanzoprazol vs placebo							
Graham 2002			+			+	(liczba dni, w których stosowano tabletki zobojętniające, zużycie tabletek zobojętniających)

Tabela 104. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Badanie	Powstanie wrzodu	Udział pacjentów z zapaleniem przełyku	Liczba pacjentów z objawami	Nasilenie objawów w skali RDQ	Inne
Esomeprazol vs placebo					
Yeomans 2008	+		+		
	(także jako life tables estimates, także z podziałem na wrzody żołądka i dwunastnicy)	+	(w rozbiu na poszczególne objawy: ból, pieczenie, dyskomfort, zgaga, kwaśne wymioty, nudności, odbijanie)		
Scheiman 2011 (OBERON)	+				
	(także z podziałem na wrzody żołądka i dwunastnicy, <i>life tables estimates</i>)				
Scheiman 2013 (OBERON)			+		
			(z podziałem na objawy dyspeptyczne i objawy GERD oraz z podziałem na poszczególne objawy)	+	

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Tabela 105. Podsumowanie metodyki badań – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	esomeprazol vs pantoprazol					
	Labenz 2005b	Glatzel 2006	Bardhan 2007	Gillessen 2004	Vcev 2006	Scholten 2003
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, pojedynczo zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	268 ośrodków w 14 krajach	43 ośrodki w Niemczech	Ośrodki w Niemczech	27 ośrodków w Niemczech	3 ośrodki w Chorwacji	24 ośrodki w Niemczech
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	3170/3151/3151	563/561/561	583/581/582	227/227/227	180/180/180	217/217/217
Czas obserwacji	8 tyg.	4 tyg.	12 tyg.	10 tyg.	8 tyg.	28 dni
Populacja	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z endoskopowo potwierdzoną chorobą refluksową przełyku	Dorośli pacjenci z potwierdzonym endoskopowo wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z endoskopowo potwierdzoną chorobą refluksową przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z endoskopowo potwierdzoną chorobą refluksową przełyku
Porównywane interwencje	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg	Ezomeprazol 40 mg Pantoprazol 40 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Brak	Brak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez AstraZeneca R&D	Opisany. Badanie sponsorowane przez ALTANA Pharma AG	Opisany. Badanie sponsorowane przez ALTANA Pharma AG	Opisany. Badanie wspierane częściowo przez ALTANA Pharma AG	Nieopisany	Opisany. Badanie wspierane przez ALTANA Pharma AG

Badanie	esomeprazol vs pantoprazol					
	Labenz 2005b	Glatzel 2006	Bardhan 2007	Gillessen 2004	Vcev 2006	Scholten 2003
	[Szwecja]					
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Non-inferiority	Brak	Non-inferiority	Brak	Brak

Tabela 106. Podsumowanie metodyki badań – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – c.d.

Badanie	esomeprazol vs omeprazol			esomeprazol vs lanzoprazol		
	Kahrillas 2000	Richter 2001	Schmitt 2006	Castell 2002	Fennerty 2005	Howden 2002
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	140 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	163 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	72 ośrodki	228 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	163 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Badanie wieloośrodkowe
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	1960/1960/1957	2425/2425/2405	1148/1148/1147	5241/5241/5228	1001/999/999	284/284/284
Czas obserwacji	8 tyg.	8 tyg.	8 tyg.	8 tyg.	8 tyg.	8 tyg.
Populacja	Dorośli pacjenci z endoskopowo potwierdzoną chorobą refluksową przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Dorośli pacjenci z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem przełyku
Porównywane interwencje	Esomeprazol 40 mg Esomeprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	Esomeprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Esomeprazol 40 mg Omeprazol 20 mg	Esomeprazol 40 mg Lanzoprazol 30 mg	Esomeprazol 40 mg Lanzoprazol 30 mg	Esomeprazol 40 mg Lanzoprazol 30 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany

Badanie	esomeprazol vs omeprazol			esomeprazol vs lanzoprazol		
	Kahrillas 2000	Richter 2001	Schmitt 2006	Castell 2002	Fennerty 2005	Howden 2002
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie wsparte przez grant od AstraZeneca LP, Wayne, PA	Opisany. Badanie wsparte przez grant od AstraZeneca LP, Wayne, PA	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca LP	Opisany. Badanie wsparte przez grant od AstraZeneca LP, Wayne, PA	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca LP, Wilmington, DE	Opisany. Badanie wsparte przez grant od TAP Pharmaceutical Products Inc., Lake Forest, Illinois, USA
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Brak	Brak	Superiority	Brak	Brak

Tabela 107. Podsumowanie metodyki badań – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.

Badanie	esomeprazol vs pantoprazol			esomeprazol vs lanzoprazol	
	Labenz 2005a	Goh 2007	Scholten 2007	Lauritsen 2003	Devault 2006
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	263 ośrodki w 14 krajach	133 ośrodki w 16 krajach Europy, Azji i Ameryki Południowej	21 ośrodków w Niemczech	148 ośrodków w Europie i Południowej Afryce	Stany Zjednoczone
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	2813/2766/2813	1316/1303/1316	236/199/200	1236/1236/1231	1026/1001/1024
Czas obserwacji	6 m-cy	6 m-cy	6 m-cy	6 m-cy	6 m-cy
Populacja	Pacjenci z wyleczonym wrzodziejącym zapaleniem przełyku	Pacjenci z wyleczoną potwierdzoną endoskopowo chorobą refluksową przełyku	Pacjenci z wyleczoną potwierdzoną endoskopowo chorobą refluksową przełyku	Pacjenci z wyleczoną potwierdzoną endoskopowo chorobą refluksową przełyku	Pacjenci z wyleczonym wrzodziejącym zapaleniem przełyku

Badanie	ezomeprazol vs pantoprazol			ezomeprazol vs lanzoprazol	
	Labenz 2005a	Goh 2007	Scholten 2007	Lauritsen 2003	Devault 2006
Porównywane interwencje	Ezomeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg	Ezomeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg	Ezomeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg	Ezomeprazol 20 mg Lanzoprazol 15 mg	Ezomeprazol 20 mg Lanzoprazol 15 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie wsparte przez grant od AstraZeneca R&D, Sweden	Opisany. Badanie sponsorowane przez Institute for Research and Development (IFE), Witten, Germany	Opisany. Badanie sponsorowane przez ALTANA Pharma AG, Kongroups, Germany	Opisany. Badanie wsparte przez grant od AstraZeneca R&D, Molndal, Sweden	Opisany. Badanie sponsorowane przez AstraZeneca LP, Wilmington, DE
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

Tabela 108. Podsumowanie metodyki badań – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Badanie	ezomeprazol vs pantoprazol	ezomeprazol vs omeprazol
	Monnikes 2005	Armstrong 2004
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	45 ośrodków w Niemczech	Ośrodki w 10 krajach (badanie A: Kanada, Anglia, Irlandia, badanie B: Francja, Niemcy, Szwajcaria, badanie C: Dania, Finlandia, Norwegia, Szwecja)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	574/529/539	1282/1282/1282
Czas obserwacji	4 tyg.	4 tyg.
Populacja	Pacjenci z chorobą refluksową przełyku i negatywnym wynikiem badania endoskopowego	Pacjenci z chorobą refluksową przełyku i negatywnym wynikiem badania endoskopowego

Badanie	ezomeprazol vs pantoprazol		ezomeprazol vs omeprazol	
	Monnikes 2005		Armstrong 2004	
Porównywane interwencje	Ezomeprazol 20 mg Pantoprazol 20 mg		Ezomeprazol 40 mg Ezomeprazol 20 mg Omeprazol 20 mg	
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany		Opisany	
Metody statystyczne	Opisane		Opisane	
Uzasadnienie liczebności próby	Tak		Nie	
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez ALTANA Pharma AG		Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Molndal, Sweden	
Analiza ITT	Tak		Tak	
Hipoteza	Non-inferiority		Brak	

Tabela 109. Podsumowanie metodyki badań – eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*.

Badanie	ezomeprazol vs omeprazol		
	Subei 2007	Veldhuyzen 2000	Tulassay 2001
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	44 ośrodki w 17 krajach Afryki, Bliskiego Wschodu oraz Środkowej i Południowej Ameryki	56 ośrodków w Europie i Kanadzie	28 ośrodków w Czechach, na Węgrzech i w Polsce
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	382/374/382	448/400/448	446/433/446
Czas obserwacji	1 tydz.	1 tydz.	1 tydz.
Populacja	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na <i>Helicobacter Pylori</i> i wrzodami dwunastnicy	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na <i>Helicobacter Pylori</i> i chorobą wrzodową dwunastnicy	Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na <i>Helicobacter Pylori</i> i chorobą wrzodową dwunastnicy

Badanie	ezomeprazol vs omeprazol		
	Subei 2007	Veldhuyzen 2000	Tulassay 2001
Porównywane interwencje	Ezomeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz. Omeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz.	Ezomeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz. Omeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz.	Ezomeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz. Omeprazol 20 mg 2 x dz. + amoksycylina 1000 mg 2 x dz. + klarytromycyna 500 mg 2 x dz.
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Molndal, Sweden	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Molndal, Sweden	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Molndal, Sweden
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Brak	Brak	Brak

Tabela 110. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.

Badanie	ezomeprazol vs placebo				
	NASA 1 (Hawkey 2005)	SPACE 1 (Hawkey 2005)	NASA 2, SPACE 2 (Hawkey 2007)	VENUS (Scheiman 2006)	PLUTO (Scheiman 2006)
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	94 ośrodki w 6 krajach	116 ośrodków w 11 krajach	149 ośrodków w Europie, USA, Kanadzie, Południowej Afryce i Australii	110 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	56 ośrodków w 11 krajach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	595/595/595	554/554/554	NASA 2: 334/328/333 SPACE 2: 276/276/276	844/805/817	585/573/573
Czas obserwacji	4 tyg.	4 tyg.	6 m-cy	6 m-cy	6 m-cy

Badanie	ezomeprazol vs placebo				
	NASA 1 (Hawkey 2005)	SPACE 1 (Hawkey 2005)	NASA 2, SPACE 2 (Hawkey 2007)	VENUS (Scheiman 2006)	PLUTO (Scheiman 2006)
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ
Porównywane interwencje	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca (Mölndal, Sweden), GlaxoSmithKline (Uxbridge, Middlesex, UK), Merck (Whitehouse Station, NJ, USA), NitroMed, Inc. (Lexington, MA, USA), Novartis International AG (Basel, Switzerland), Pfizer, Inc. (New York, NY, USA), Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka, Japan), Serono International SA (Geneva, Switzerland), Wyeth (Madison, NJ, USA), and Grünenthal GmbH (Aachen, Germany)	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden	Opisany. Badanie wsparte przez AstraZeneca R&D, Mölndal, Sweden
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Brak	Brak	Brak	Brak

Tabela 111. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – komparatory.

Badanie	omeprazol vs placebo			pantoprazol vs placebo	lanzoprazol vs placebo
	Cullen 1998	Ekstrom 1996	Hawkey 1998	Holtmann 2011	Graham 2002
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie kliniczne kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	19 ośrodków w Irlandii, Francji, UK, USA i na Węgrzech.	18 ośrodków w Finlandii, Norwegii i Szwecji	93 ośrodki w 14 krajach	63 ośrodki w Austrii, Niemczech, Południowej Afryce, Holandii oraz na Litwie	63 ośrodki w Południowej Ameryce
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	169/168/168	177/175/175	732/430/431	800/747/747	270/269/269
Czas obserwacji	6 m-cy	3 m-ce	6 m-cy	28 dni	12 tygodni (3 m-ce)
Populacja	Pacjenci przyjmujący przewlekle NLPZ powyżej zdefiniowanej minimalnej dawki	Pacjenci z dyspepsją lub niepowikłanym wrzodem trawiennym w wywiadzie wymagający przewlekłej terapii NLPZ	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ	Pacjenci przyjmujący przewlekle NLPZ \geq 50% maksymalnej dawki; z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą wymagającą stałego podawania NLPZ
Porównywane interwencje	Omeprazol 20 mg Placebo	Omeprazol 20 mg Placebo	Omeprazol 20 mg Placebo	Pantoprazol 20 mg Placebo	Lanzoprazol 15 mg Placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez Astra Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Astra Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez Astra Pharmaceuticals	Opisany. Badania sponsorowane przez Nycomed GmbH	Opisany. Badania sponsorowane przez Tap Pharmaceutical Products, Inc.
Analiza ITT	Nie (użyto populacji APT)	Nie (użyto populacji APT)	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Brak	Brak	Noninferiority (pomiędzy aktywnymi interwencjami, które

Badanie	omeprazol vs placebo			pantoprazol vs placebo	lanzoprazol vs placebo
	Cullen 1998	Ekstrom 1996	Hawkey 1998	Holtmann 2011	Graham 2002
					analizowano w badaniu

Tabela 112. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.

Badanie	ezomeprazol vs placebo		
	Yeomans 2008	Scheiman 2011	Scheiman 2013
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne kontrolowane placebo
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	78 ośrodków w 10 krajach (Australia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Hiszpania i Południowa Afryka)	240 ośrodków kardiologicznych, gastroenterologicznych i podstawowej opieki zdrowotnej w 20 krajach	204 ośrodki
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	992/991/984	2426/2426/2414	2426/2303/2303
Czas obserwacji	26 tyg.	6 m-cy	26 tyg.
Populacja	Pacjenci ≥ 60 roku życia otrzymujący przewlekłe niskie dawki ASA	Pacjenci otrzymujący przewlekłe niskie dawki ASA z dodatkowymi czynnikami ryzyka	Pacjenci otrzymujący przewlekłe niskie dawki ASA w celu kardioprotekcji z podwyższonym ryzykiem
Porównywane interwencje	Ezomeprazol 20 mg Placebo	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg	Placebo Ezomeprazol 20 mg Ezomeprazol 40 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Opisany. Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Opisany. Badanie sponsorowane przez AstraZeneca
Analiza ITT	Tak	Tak	B.d.
Hipoteza	Superiority	Brak	Brak

Aneks 9. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

Food and Drug Administration (FDA)

Czerwiec 2011

Ostrzeżenie dotyczące ryzyka hipomagnezemii związanego z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej, w tym ezomeprazolu przez okres co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków po roku. U pacjentów, w przypadku których oczekuje się długotrwałego leczenia lub którzy przyjmują PPI z lekami, takimi jak digoksyna lub leki, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć monitorowanie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia PPI, a następnie okresowo w jego trakcie.^{114,115}

Marzec 2010

Należy się spodziewać, że jednoczesne podawanie cilostazolu z ezomeprazolem spowoduje zwiększenie stężenia cilostazolu i jego aktywnego metabolitu, 3,4-dihydrocilostazolu. Dlatego należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki cilostazolu ze 100 mg do 50 mg dwa razy dziennie.¹¹⁶

Wrzesień 2010

Część opublikowanych badań obserwacyjnych sugeruje, że leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamań związanych z osteoporozą stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa. Ryzyko złamań było zwiększone u pacjentów, którzy otrzymali wysoką dawkę, zdefiniowaną jako wielokrotna dawka dobową, i mieli długoterminową terapię PPI (rok lub dłużej). Pacjenci powinni przyjmować najniższą dawkę i mieć najkrótszy czas trwania terapii PPI odpowiedni do leczonego stanu. Pacjenci z ryzykiem złamań związanych z osteoporozą powinni być leczeni zgodnie z ustalonymi wytycznymi.¹¹⁷

Październik 2012

Ostrzeżenie dotyczące interakcji pomiędzy ezomeprazolem/omeprazolem i kłopidogrelem. Jednoczesne stosowanie kłopidogrelu i ezomeprazolu/omeprazolu 40 mg skutkuje obniżeniem stężenia aktywnego metabolitu kłopidogrelu i zmniejszeniem inhibicji płytek krwi. Należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu/omeprazolu z kłopidogrelem. Podczas stosowania ezomeprazolu/omeprazolu należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków przeciwplatek.¹¹⁸

Sierpień 2012

Biegunka związana z *Clostridium difficile* (CDAD) może być spowodowana stosowaniem PPI. Rozpoznanie CDAD należy rozważyć u pacjentów leczonych PPI z biegunką, która nie ulega poprawie. Lekarze powinni poradzić pacjentom, aby szukać natychmiastowej pomocy ze strony służby zdrowia, jeśli mają wodniste stolce, które nie ustępują, ból brzucha i gorączkę podczas przyjmowania PPI.^{119,120}

Urząd rejestracji leków i produktów biobójczych (URPL)

W przypadku pojawienia się jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwawe wymioty lub smoliste stolce) oraz przy podejrzeniu lub rozpoznaniu choroby wrzodowej żołądka, należy wykluczyć chorobę nowotworową, ponieważ stosowanie tego produktu może maskować jej objawy i opóźnić diagnozę. Pacjenci przyjmujący produkt długotrwale (szczególnie leczeni dłużej niż rok), powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską. Pacjenci stosujący produkt doraźnie powinni być poinformowani, że w przypadku zmiany objawów należy się zgłosić do lekarza.

Przepisując ezomeprazol do stosowania doraźnego należy zwrócić uwagę na zmienne stężenia ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Przepisując ezomeprazol w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter Pylori* należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech leków stosowanych w terapii skojarzonej. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4. W związku z tym, stosując leczenie skojarzone mające na celu eradykację zakażenia *Helicobacter Pylori* u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane z udziałem CYP3A4 (takie jak np. cyzapryd) należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania do leczenia klarytromycyną oraz jej interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* czy *Campylobacter*.

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zalecany jest ścisły nadzór medyczny nad pacjentem wraz ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z podaniem 100 mg rytonawiru; dawka ezomeprazolu nie powinna przekraczać 20 mg.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Rozpoczynając lub kończąc leczenie ezomeprazolem, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Odnotowano wystąpienie interakcji pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. W celu

zachowania ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidogrelu.

European Medicines Agency (EMA)

Ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności są jednymi z najczęstszych skutków ubocznych stosowania ezomeprazolu (które mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów).¹²¹

Ezomeprazol nie powinien być stosowany razem z innym lekiem o nazwie nelfinawir (stosowanym w leczeniu zakażenia wirusem HIV).¹²¹

Aneks 10. Wyniki badań dotyczących porównania innych PPI z placebo we wskazaniu związanym z zapobieganiem chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Skuteczność

Omeprazol vs placebo

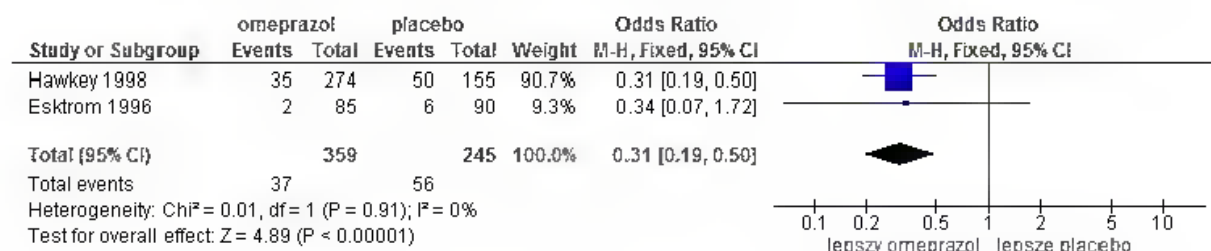
Powstawanie wrzodów trawiennych

Tabela 113. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998 i Cullen 1998) terapii – omeprazol vs placebo.

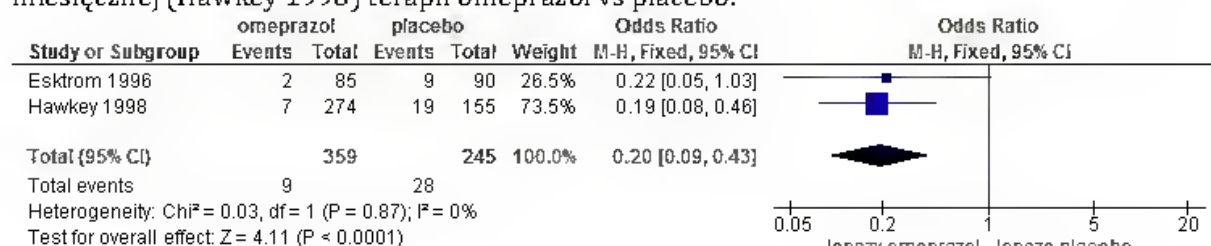
Badanie	omeprazol			placebo			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
wyłącznie wrzody żołądka									
Hawkey 1998	35	274	12,8	50	155	32,3	0,31 (0,19; 0,50)	<0,001	5,13 (3,59; 8,98)
Ekstrom 1996	2	85	2,4	6	90	6,7	0,34 (0,07; 1,72)	0,191	-
Submetaanaliza (fixed model)							0,31 (0,19; 0,50)	<0,00001	8,54 NNH (3,32 NNH; 14,95 NNT)
wyłącznie wrzody dwunastnicy									
Hawkey 1998	7	274	2,6	19	155	12,3	0,19 (0,08; 0,46)	<0,001	10,31 (6,58; 23,74)
Ekstrom 1996	2	85	2,4	9	90	10,0	0,22 (0,05; 1,03)	0,055	-
Submetaanaliza (fixed model)							0,20 (0,09; 0,43)	<0,0001	11,21 (7,56; 21,73)
wrzody żołądka lub dwunastnicy									
Cullen 1998	3	83	3,6	14	85	16,5	0,19 (0,05; 0,69)	0,012	7,78 (4,61; 24,95)
Ekstrom 1996	4	85	4,7	15	90	16,7	0,25 (0,08; 0,78)	0,017	8,36 (4,79; 32,88)
Hawkey 1998	42	274	15,3	69	155	44,5	0,23 (0,14; 0,36)	<0,001	3,43 (2,62; 4,93)
Submetaanaliza – uwzględnienie badania Hawkey 1998 (fixed model)							0,22 (0,15; 0,34)	<0,00001	5,56 (3,34; 16,51)
Submetaanaliza – bez badania Hawkey 1998 (fixed model)							0,22 (0,09; 0,52)	0,0005	8,06 (5,35; 16,31)

* W przypadku badania Hawkey 1998 nie ma pewności, czy pacjenci mieli wyłącznie wrzody żołądka albo dwunastnicy, na potrzeby jednego z wariantów metaanalizy przyjęto jednak takie założenie – jak widać, ze względu na porównywalność wyników otrzymanych przy obu wariantach, a także wyników dla poszczególnych badań można stwierdzić, że założenie takie nie wpływa na wiarygodność analizy (współczynnik heterogeniczności $I^2=0\%$ we wszystkich 3 porównaniach). Tak otrzymane wyniki wykorzystano w analizie pośredniej.

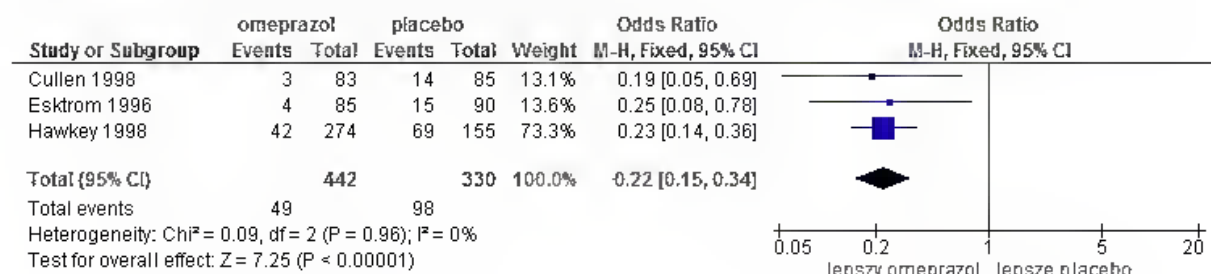
Rysunek 60. Powstawanie wrzodów żołądka (wyłącznie) w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998) terapii – omeprazol vs placebo.



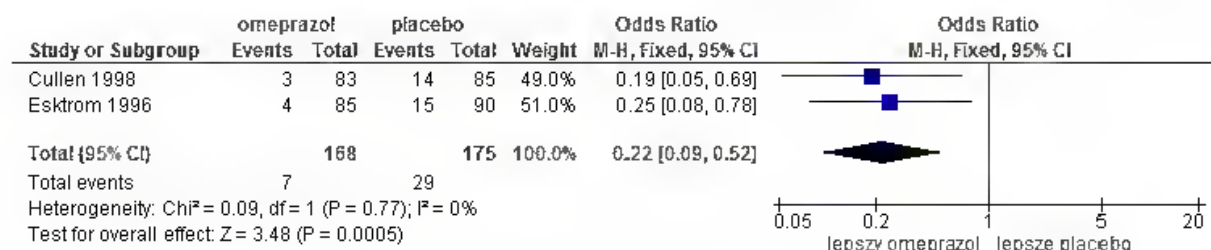
Rysunek 61. Powstawanie wrzodów dwunastnicy (wyłącznie) w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998) terapii omeprazol vs placebo.



Rysunek 62. Powstawanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998 i Cullen 1998) terapii – omeprazol vs placebo.



Rysunek 63. Powstawanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Cullen 1998) terapii (wariant bez badania Hawkey 1998) – omeprazol vs placebo.



Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach

Tabela 114. Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach* – ezomeprazol vs placebo.

Badanie	omeprazol			placebo			WMD (95% CI)	Wartość p**
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
refluks								
Hawkey 1998	274	-0,04	b.d.	155	0,36	b.d.	-0,40 (-0,65; -0,15)	0,002
ból brzucha								
Hawkey 1998	274	-0,15	b.d.	155	0,12	b.d.	-0,27 (-0,47; -0,07)	0,007

* Dodatkowo wyniki oznaczają pogorszenie, zastosowano skalę 7-stopniową; ** wartości p przyjęte wg publikacji ze względu na brak danych dotyczących wartości SD.

Pantoprazol vs placebo

Zidentyfikowano tylko jedno badanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo pantoprazolu w porównaniu z placebo we wskazaniu *Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z przyjmowaniem NLPZ* (Holtmann 2011). Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego nie ekstrahowano wyników w zakresie skuteczności (badanie uwzględniono jedynie w zakresie bezpieczeństwa).

Lanzoprazol vs placebo

Zidentyfikowano tylko jedno badanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo lanzoprazolu w porównaniu z placebo we wskazaniu *Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z przyjmowaniem NLPZ* (Graham 2002). Badanie uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa, gdyż opis punktów końcowych nie pozwalał na jednoznaczne stwierdzenie, w jaki sposób przedstawione są dane (brak możliwości określenia, czy wyniki przedstawiono jako udział pacjentów, czy też jako proporcje nieuwzględnianych w analizie *life tables estimates*) i ewentualne przeprowadzenie analizy.

Bezpieczeństwo*Zdarzenia niepożądane ogółem*

Tabela 115. Zdarzenia niepożądane ogółem – inne PPI vs placebo.

Badanie	Ezomeprazol			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ								
pantoprazol vs placebo								
Holtmann 2011	80	381	21,0	87	366	23,8	0,85 (0,60; 1,20)	0,363

Poważne zdarzenia niepożądane

Tabela 116. Poważne zdarzenia niepożądane – inne PPI vs placebo.

Badanie	Ezomeprazol			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ								
omeprazol vs placebo								
Cullen 1998	6	83	7,2	4	85	4,7	1,58 (0,43; 5,81)	0,493
Ekstrom 1996	2	85	2,4	0	90	0,0	5,42 (0,26; 114,54)	0,278
Submetaanaliza (fixed model)							2,02 (0,63; 6,50)	0,24
pantoprazol vs placebo								
Holtmann 2011	4	381	1,0	0*	366	0,0	8,74 (0,47; 162,87)	0,146
Metaanaliza dla wszystkich komparatorów łącznie (fixed model)							2,75 (0,96; 7,89)	0,06

* Brak informacji dotyczącej grupy placebo w tekście publikacji, jednak wydaje się, że oznacza to, że w tej grupie nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

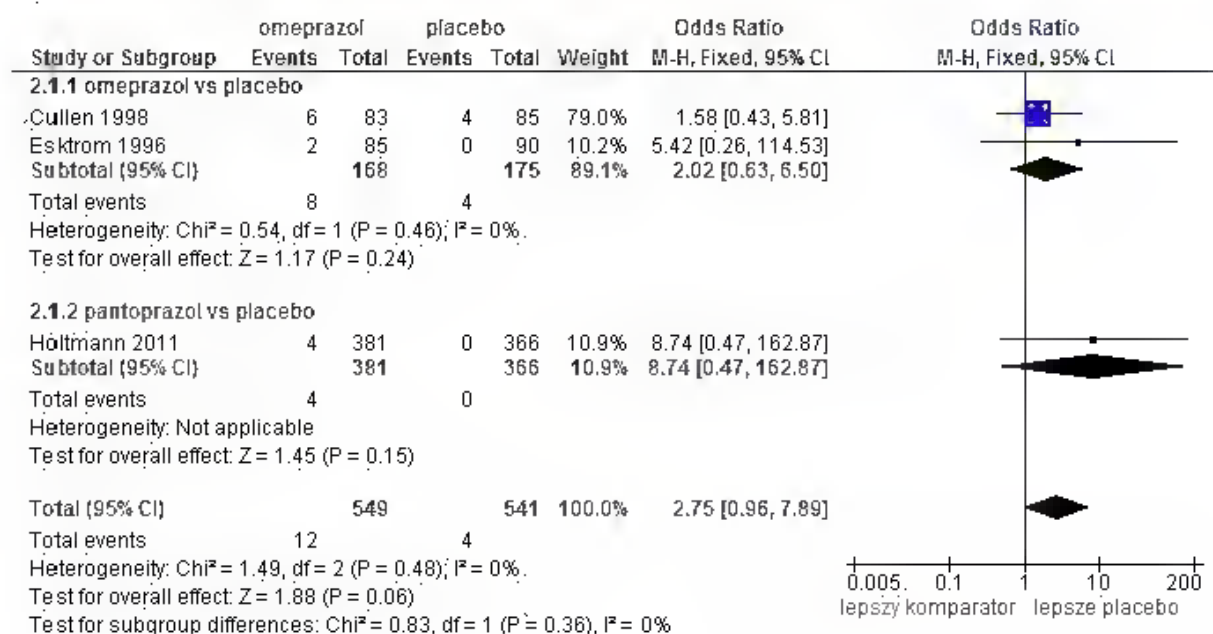
Tabela 117. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – inne PPI vs placebo.

Badanie	Ezomeprazol			Placebo			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		
Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ								
omeprazol vs placebo								
Cullen 1998	5	83	6,0	7	85	8,2	0,71 (0,22; 2,35)	0,579
Ekstrom 1996	4	85	4,7	1	90	1,1	4,40 (0,48; 40,14)	0,190

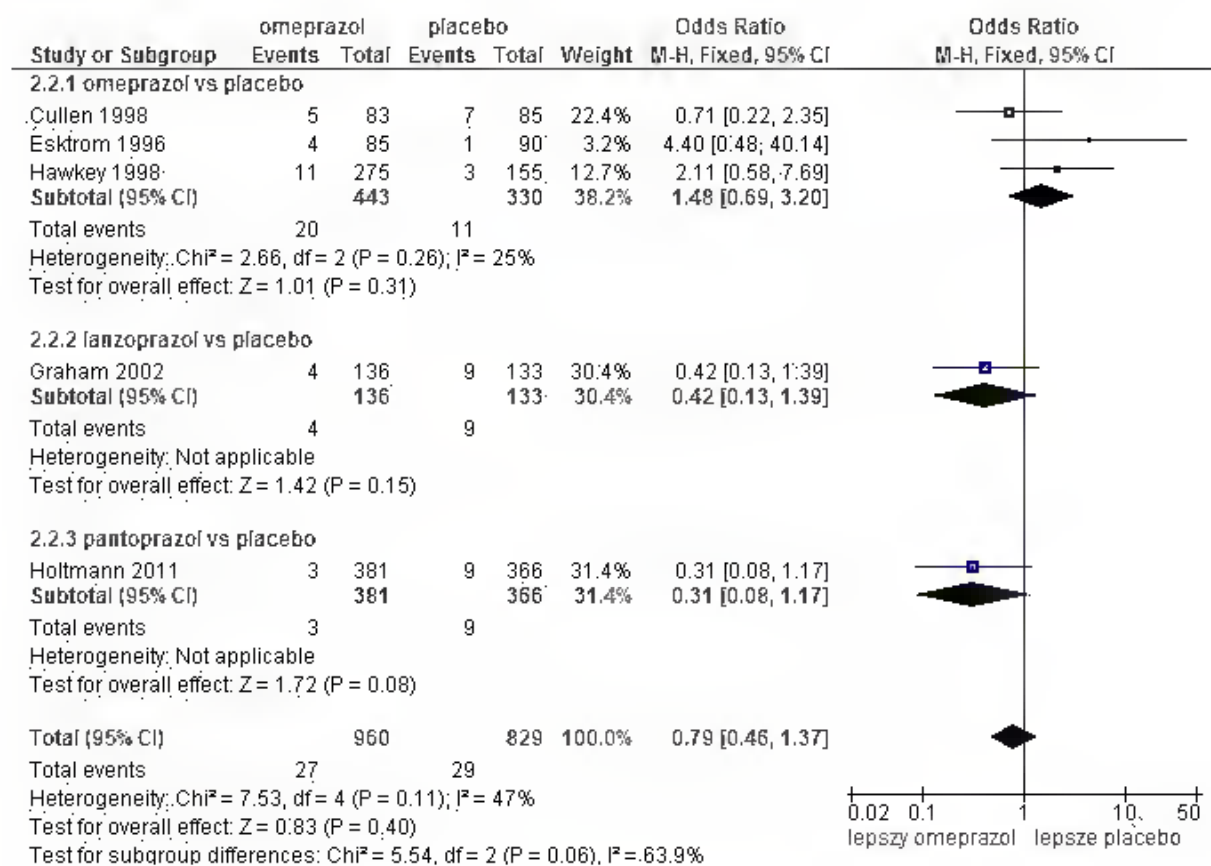
Hawkey 1998	11*	275	40**	3*	155	1,9	2,11 (0,58; 7,69)	0,257
Metaanaliza (fixed model)							1,48 (0,69; 3,20)	0,31
lansoprazol vs placebo								
Graham 2002	4	136	2,9	9	133	6,8	0,42 (0,13; 1,39)	0,155
pantoprazol vs placebo								
Holtmann 2011	3	381	0,8	9	366	2,5	0,31 (0,08; 1,17)	0,085
Metaanaliza dla wszystkich komparatorów łącznie (fixed effect)							0,79 (0,46; 1,37)	0,40

* Wyliczone z wartości procentowych; ** w badaniu 3,9%.

Rysunek 64. Poważne zdarzenia niepożądane – inne PPI vs placebo.



Rysunek 65. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – omeprazol vs placebo:



Aneks 11. Badania dla wskazań, dla których nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu

Nie zidentyfikowano żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla wskazań:

- leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem NLPZ,
- długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych,
- leczenie zespołu Zollingera-Ellisona,
- wskazań w populacji pediatrycznej (w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem H. Pylori oraz w chorobie refluksowej przełyku, zarówno w leczeniu nadżerek, długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, jak i leczeniu objawowym, młodzież w wieku od 12 lat).

Poniżej omówiono badania, których metodyka była możliwie w największym stopniu zbliżona do kryteriów włączenia i w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ezomeprazolu w tych wskazaniach.

Leczenie wrzodów żołądka spowodowanych stosowaniem NLPZ

Goldstein 2005¹²²

Wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, porównujące ezomeprazol w dawkach 40 mg (niezgodna z ChPL) i 20 mg podawanych raz dziennie oraz ranitydynę w dawce 150 mg podawanej dwa razy dziennie. Do badania włączano pacjentów przyjmujących nioselektywne NLPZ lub inhibitory COX-2, u których podczas endoskopii stwierdzono co najmniej 1 wrzód żołądka o średnicy większej niż 5 mm (obecność wrzodów żołądka lub dwunastnicy o średnicy większej niż 25 mm powodowała wykluczenie pacjenta z badania). Po 4 i 8 tygodniach badania endoskopię powtarzano, w celu oceny stopnia wyleczenia wrzodów – pierwszorzędowym punktem końcowym był udział pacjentów, u których po 8 tygodniach nie stwierdzono obecności wrzodów żołądka.

W badaniu wzięło udział (randomizowano) 406 pacjentów. Po 8 tygodniach terapii wyleczenie wrzodów żołądka stwierdzono u 88,4% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg (n=138) oraz 74,2% pacjentów przyjmujących ranitydynę (n=132) – różnice w skuteczności pomiędzy grupą przyjmującą ezomeprazol a tą otrzymującą ranitydynę osiągnęły istotność statystyczną. Udział pacjentów, u których zaobserwowano wyleczenie (brak wrzodów żołądka) w 4 tygodniu również był istotnie statystycznie wyższy w grupie ezomeprazolu 20 mg (79,0% pacjentów), niż w grupie ranitydyny (66,7% pacjentów). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była

zbliżona w obu grupach ezomeprazolu i numerycznie wyższa w grupie przyjmującej ranitydynę. Zdarzenia niepożądane ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem (żadne z nich nie zostało określone jako poważne) pojawiały się równie często w obu analizowanych grupach.

Goldstein 2007¹²³

Badanie skonstruowano w sposób identyczny jak Goldstein 2005. W badaniu wzięło udział (randomizowano) 440 uczestników (w tym 133 w grupie ezomeprazolu 40 mg raz dziennie). W 8 tygodniu badania u 84,8% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg raz dziennie (n=138) i 76,3% pacjentów otrzymujących ranitydynę w dawce 150 mg dwa razy dziennie (n=139) stwierdzono brak obecności wrzodów żołądka, przy czym, w przeciwieństwie do czwartego tygodnia, w którym odpowiednio u 72,5% i 55,4% pacjentów nie zaobserwowano wrzodów, różnice nie były istotne statystycznie. Zdarzenia niepożądane, w tym te związane z przyjmowanymi lekami, występowały podobnie często w obu analizowanych grupach (analiza bezpieczeństwa objęła 145 pacjentów w grupie ezomeprazolu 20 mg/dzień oraz 147 pacjentów w grupie ranitydyny). Żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych, jakie pojawiły się w obu grupach (u 6 pacjentów w grupie ezomeprazolu 20 mg/dzień i 4 pacjentów w grupie ranitydyny 150 mg/2 x dzień), nie było związane z leczeniem. Jeden pacjent z grupy ezomeprazolu 20 mg/dzień zmarł z nieznanego przyczyną (badacz nie łączył zdarzenia z prowadzonym leczeniem). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało z podobną częstością w analizowanych grupach.

Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotowi krwawienia z wrzodów trawiennych

Sung 2008¹²⁴ (opis metodyki badania), Sung 2009,¹²⁵ Kuipers 2010¹²⁶ (wyniki opublikowano w 2 pracach)

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą porównujące ezomeprazol z placebo, zarówno w podaniu dożylnym, jak i doustnym. W badaniu wzięło udział (randomizowano) 767 pacjentów (analiza ITT dotyczyła 764 uczestników). Po hemostazie endoskopowej uczestnikom podano dożylnie w bolusie 80 mg ezomeprazolu, a następnie (wciąż dożylnie) w sposób ciągły przez 72 h 8 mg/h ezomeprazolu lub placebo. Po infuzji wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę ezomeprazolu w wysokości 40 mg/dzień przez 27 dni.

Nawrót krwawienia występował istotnie statystycznie częściej w grupie placebo (n=389) niż w grupie ezomeprazolu (n=375): w ciągu 72 h u 10,3% vs 5,9% pacjentów, po 7 dniach u 12,9% vs 7,2% pacjentów, a po 30 dniach u 13,6% vs 7,7% pacjentów (wartości odpowiednio dla placebo i ezomeprazolu). Istotnie statystycznie więcej

pacjentów w grupie placebo musiało mieć powtórzone leczenie endoskopowe w ciągu 30 dni (11,6% vs 6,4% pacjentów), otrzymać więcej krwi (935 vs 589 jednostek) oraz spędzić więcej czasu w szpitalu (500 vs 284 dodatkowych dni). W przypadku punktów końcowych, takich jak ogólna śmiertelność, śmiertelność związana z krwawieniem oraz konieczność operacji w ciągu 30 dni różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (numerycznie przedstawiały się na korzyść ezomeprazolu). Zdarzenia niepożądane występowały podobnie często w obu grupach (39,2% pacjentów w grupie ezomeprazolu i 41,9% w grupie placebo), wśród nich najczęściej występowały zdarzenia związane z nawracającym krwawieniem.

Zespół Zollingera-Ellisona

Metz 2007¹²⁷

Wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie kliniczne trwające 12 miesięcy, w którym oceniano ilość kwasu wydzielanego przez pacjenta. W badaniu wzięło udział 19 pacjentów z zespołem Zollingera-Ellisona oraz 2 z idiopatycznym zwiększonym wydzielaniem kwasu żołądkowego. Początkowo uczestnikom podawano 40 mg lub 80 mg ezomeprazolu dwa razy dziennie. W przypadku nieosiągnięcia zadowalającej kontroli po 10 dniach dawkę zwiększano (nie przekraczając 240 mg/dzień), aż do momentu opanowania wydzielania kwasu. Kontrolę wydzielania kwasu żołądkowego zaobserwowano w 10 dniu u 20 pacjentów, przy czym u 18 z nich utrzymała się ona do końca badania (po 6 miesiącach jedynie u 1 pacjenta nie stwierdzono kontroli wydzielania kwasu). Po 12 miesiącach leczenia u wszystkich pacjentów (n=4) przyjmujących dawkę 80 mg dwa razy dziennie, 1 pacjenta przyjmującego dawkę 80 mg trzy razy dziennie oraz większości (87,5%) przyjmującej dawkę 40 mg dwa razy dziennie (n=16) stwierdzono kontrolę wydzielania kwasu. 18 uczestników zgłosiło pojawienie się zdarzeń niepożądanych, z których większość miała niewielkie lub średnie nasilenie i żadne nie prowadziło do przerwania leczenia. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano chorób śluzówki (badanie endoskopowe), u 1 pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, które również zostało opanowane.

Wskazania w populacji pediatrycznej

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 16 badań pierwotnych dotyczących populacji pediatrycznej, jednak żadne z nich nie spełniało kryteriów włączenia. W 7 przypadkach (Davidson 2013, Winter 2012, Tolia 2010a i Tolia 2010b, Zhao 2006, Gilger 2008, Omari 2007) uczestnicy badań byli zbyt młodzi (ezomeprazol zarejestrowany jest we wskazaniach związanych z GERD i H. Pylori od 12 r.ż.), w 1 badaniu ezomeprazol podawano dożylnie (Sandstrom 2012), w 4 badaniach porównywane grupy otrzymywały różne dawki leku lub czas trwania terapii w tej samej dawce był różny

(Gold 2007, Li 2006, Gunasekaran 2009, Xiang 2007), w 1 badaniu (Arenz 2006) nie przeprowadzono randomizacji ze względu na ezomeprazol (w obu grupach podawano jednakowe dawki ezomeprazolu), w 2 badaniach stosowano dodatkowo inne leki lub preparaty (Bediwy 2014 – domperidon, Hurduc 2008 – *Saccharomyces boulardii*). Badanie Hussein 2008 odrzucono, ponieważ analizowano w nim niezarejestrowane wskazanie (aspiracja treści żołądkowej) oraz przedział wieku pacjentów włączonych do badania był zbyt szeroki (w badaniu brała udział młodzież i dorośli w wieku od 15 do 70 lat). Poniżej omówiono badanie Gold 2007, którego metodyka mimo braku kontroli placebo lub innych PPI (w badaniu porównywano różne dawki ezomeprazolu), pozwala na przedstawienie wyników oceny skuteczności ezomeprazolu w populacji pediatrycznej.

Tabela 118. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych – populacja pediatryczna.

Praca	Przyczyny wykluczenia
Bediwy 2014 ¹²⁸	Pacjenci w grupie interwencji przyjmowali dodatkowo domperidon.
Davidson 2013 ¹²⁹	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Sandstrom 2012 ¹³⁰	Ezomeprazol podawany dożylnie.
Winter 2012 ¹³¹	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Tolia 2010a ¹³²	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Tolia 2010b ¹³³	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Hurduc 2009 ¹³⁴	Część pacjentów przyjmowała dodatkowy lek.
Hussein 2008 ¹³⁵	Zbyt szeroka rozpiętość wieku uczestników, niezarejestrowane wskazanie.
Omari 2007 ¹³⁶	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Gold 2007a ¹³⁷	Wszyscy pacjenci przyjmowali ezomeprazol.
Xiang 2007 ¹³⁸	Wszyscy pacjenci przyjmowali ezomeprazol, publikacja w języku chińskim
Zhao 2006 ¹³⁹	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Arenz 2006 ¹⁴⁰	Brak randomizacji.
Li 2006 ¹⁴¹	Wszyscy pacjenci przyjmowali ezomeprazol, badanie dotyczące parametrów farmakokinetycznych.
Gunasekaran 2009 ¹⁴²	Wszyscy pacjenci przyjmowali ezomeprazol.
Gilger 2008 ¹⁴³	Uczestnicy młodsi niż 12 lat.
Tjon 2013 ¹⁴⁴	Przegląd nie ma charakteru porównania ezomeprazolu z innymi PPI.
Tafari 2008 ¹⁴⁵	Przegląd dotyczy zastosowań off-label.

Gold 2007¹⁴⁶

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą. Do badania włączani byli pacjenci w wieku od 12 do 17 lat z potwierdzonym klinicznie GERD (obecność nadżerek nie stanowiła kryterium włączenia). Oceniano skuteczność, ale przede wszystkim bezpieczeństwo ezomeprazolu w dawkach 20 mg oraz 40 mg raz dziennie, jednak ze względu na fakt, że badanie dotyczyło przede wszystkim objawów refluksowej choroby przełyku, dawkę 40 mg/dzień należy odrzucić, jako niezgodną z ChPL.

W ciągu 8 tygodni trwania badania u 75% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg na dzień zaobserwowano zdarzenia niepożądane, u 16% (całej grupy)

zostały one określone jako związane z leczeniem (do najczęstszych należały bóle głowy - 8% pacjentów, bóle brzucha - 4%, nudności - 3% oraz biegunka - 1%). W trakcie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Pod koniec badania (8 tydzień) objawy GERD w zakresie zgagi, bólu w nadbrzuszu oraz zarzucania kwaśnej treści żołądkowej zostały zredukowane (różnica istotna statystycznie). W 8 tygodniu badania brak tych objawów odnotowano u odpowiednio 65%, 52% i 65% pacjentów (wzrost z wartości równych 30%, 36% i 43% w 1 tygodniu). Wymioty również były rzadziej obserwowane przez pacjentów pod koniec badania, choć w tym wypadku różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – PPI 1.3.3-1.3.5 – opisy poszczególnych komparatorów wraz ze statusem refundacyjnym komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategie wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		

5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria: zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku, zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4 2, 3, 4	Tak Tak
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera: porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) i placebo
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
7	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 badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 8 Aneks 4	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority W tabelach zawarto kryteria włączania

			i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 9	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA i FDA
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu? Ogólne adnotacje	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo Piśmiennictwo	Tak Tak

Spis tabel

Tabela 1. ICD-10: K21.0 Zarzucanie (refluks) żołądkowo-przetykowe z zapaleniem przełyku.....	22
Tabela 2. ICD-10: K21.9 Zarzucanie żołądkowo-przetykowe bez zapalenia przełyku.....	22
Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy w Polsce w 2013 roku (dane JGP).....	26
Tabela 4. Schematy eradykacji zakażenia Helicobacter Pylori w Polsce zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. ⁴⁰	37
Tabela 5. Wytyczne kliniczne leczenia GERD.....	42
Tabela 6. Wytyczne kliniczne leczenia zakażenia Helicobacter Pylori oraz leczenia/zapobiegania chorobie wrzodowej współistniejącej z zakażeniem Helicobacter Pylori.....	46
Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące pacjentów wymagających leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).....	51
Tabela 8. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zespołu Zollingera–Ellisona.....	55
Tabela 9. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	55
Tabela 10. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	57
Tabela 11. Zestawień wskazań refundowanych w Polsce PPI oraz ezomeprazolu.....	66
Tabela 12. Sposób i poziom finansowania preparatów omeprazolu.....	68
Tabela 13. Sposób i poziom finansowania preparatów pantoprazolu.....	74
Tabela 14. Sposób i poziom finansowania preparatów lanzoprazolu.....	80
Tabela 15. Podsumowanie liczby włączonych badań – ezomeprazol vs aktywne komparatory.....	93
Tabela 16. Podsumowanie liczby włączonych badań – ezomeprazol vs placebo.....	93
Tabela 17. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych – populacja dorosłych.....	105
Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Jadad.....	107
Tabela 19. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs pantoprazol.....	116
Tabela 20. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs pantoprazol.....	117
Tabela 21. Odsetek wolnych od zgagi – ezomperazol vs pantoprazol.....	118
Tabela 22. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomperazol vs omeprazol.....	119
Tabela 23. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	120
Tabela 24. Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi – ezomeprazol vs omeprazol.....	121
Tabela 25. Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	121
Tabela 26. Liczba dni do trwałego opanownania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	122
Tabela 27. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	123
Tabela 28. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	124
Tabela 29. Ustąpienie objawów* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	124
Tabela 30. Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta (4-tygodniowy horyzont czasu) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	125
Tabela 31. Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	126

Tabela 32. Liczba dni do trwałego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	127
Tabela 33. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs inne PPI.....	127
Tabela 34. Opanowanie zgagi po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs inne PPI.....	129
Tabela 35. Utrzymanie remisji – ezomeprazol vs pantoprazol.....	131
Tabela 36. Utrzymanie remisji w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej – ezomeprazol vs pantoprazol.....	131
Tabela 37. Ustąpienie objawów* (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs pantoprazol.....	132
Tabela 38. Utrzymanie remisji – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	133
Tabela 39. Ustąpienie objawów* (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	133
Tabela 40. Średni stopień nasilenia objawów – ezomeprazol vs pantoprazol.....	135
Tabela 41. Średnie zużycie tabletek przez jednego pacjenta – ezomeprazol vs pantoprazol.....	135
Tabela 42. Liczba dni do pierwszego opanowania objawów GERD* – ezomeprazol vs pantoprazol.....	136
Tabela 43. Liczba dni do trwałego opanowania objawów GERD* – ezomeprazol vs pantoprazol.....	136
Tabela 44. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	137
Tabela 45. Kontrola zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	138
Tabela 46. Kontrola innych objawów* niż zgaga – ezomeprazol vs omeprazol.....	138
Tabela 47. Odsetek dni lub nocy bez zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta – ezomeprazol vs omeprazol.....	139
Tabela 48. Liczba dni do trwałego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	139
Tabela 49. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori po tygodniu terapii – ezomeprazol vs omeprazol.....	141
Tabela 50. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	142
Tabela 51. Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach* – ezomeprazol vs placebo.....	143
Tabela 52. Powstawanie wrzodów trawiennych – ezomeprazol vs omeprazol – porównanie pośrednie.....	145
Tabela 53. Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach – ezomeprazol vs omeprazol.....	145
Tabela 54. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	146
Tabela 55. Ustąpienie objawów* po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	146
Tabela 56. Utrzymanie remisji w zakresie objawów* w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	149
Tabela 57. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs inne PPI lub placebo.....	151
Tabela 58. Zdarzenia niepożądane ogółem – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	154
Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs inne PPI lub placebo.....	155
Tabela 60. Poważne zdarzenia niepożądane – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	159
Tabela 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ezomeprazol vs inne PPI lub placebo.....	160

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs aktywne komparatory lub placebo.....	162
Tabela 63. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	166
Tabela 64. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs inne PPI.....	167
Tabela 65. Siła dowodów – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	193
Tabela 66. Siła dowodów – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	194
Tabela 67. Siła dowodów – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	194
Tabela 68. Siła dowodów – eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori.....	195
Tabela 69. Siła dowodów – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	195
Tabela 70. Siła dowodów – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	196
Tabela 71. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 22.07.2014.....	202
Tabela 72. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 22.07.2014.....	202
Tabela 73. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 24.07.2014.....	202
Tabela 74. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 05.08.2014.....	202
Tabela 75. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane – 05.08.2014.....	203
Tabela 76. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 05.08.2014.....	203
Tabela 77. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 22.07.2014.....	204
Tabela 78. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 22.07.2014.....	204
Tabela 79. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 24.07.2014.....	204
Tabela 80. Podsumowanie prac wykluczonych.....	212
Tabela 81. Badania dla ezomeprazolu.....	212
Tabela 82. Badania dla komparatorów na użytek porównania pośredniego.....	218
Tabela 83. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku: ezomeprazol vs pantoprazol.....	219
Tabela 84. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku: ezomeprazol vs omeprazol oraz ezomeprazol vs lanzoprazol.....	221
Tabela 85. Kryteria włączenia i wyłączenia – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	222
Tabela 86. Kryteria włączenia i wyłączenia – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	224
Tabela 87. Kryteria włączenia i wyłączenia – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	225
Tabela 88. Kryteria włączenia i wyłączenia – eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori.....	226
Tabela 89. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	226
Tabela 90. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	228

Tabela 91. Kryteria włączenia i wyłączenia – Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	229
Tabela 92. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	231
Tabela 93. Wyjściowe dane demograficzne – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	234
Tabela 94. Wyjściowe dane demograficzne – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	237
Tabela 95. Wyjściowe dane demograficzne – eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori.....	238
Tabela 96. Wyjściowe dane demograficzne – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	239
Tabela 97. Wyjściowe dane demograficzne – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	242
Tabela 98. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	252
Tabela 99. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	253
Tabela 100. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	254
Tabela 101. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – eradykacja Helicobacter Pylori.....	254
Tabela 102. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – dla esomeprazolu.....	254
Tabela 103. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – dla komparatorów.....	256
Tabela 104. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	257
Tabela 105. Podsumowanie metodyki badań – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	258
Tabela 106. Podsumowanie metodyki badań – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – c.d.....	259
Tabela 107. Podsumowanie metodyki badań – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	260
Tabela 108. Podsumowanie metodyki badań – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).....	261
Tabela 109. Podsumowanie metodyki badań – eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori.....	262
Tabela 110. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	263
Tabela 111. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – komparatory.....	265
Tabela 112. Podsumowanie metodyki badań – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	266
Tabela 113. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998 i Cullen 1998) terapii – omeprazol vs placebo.....	270
Tabela 114. Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach* – esomeprazol vs placebo.....	272
Tabela 115. Zdarzenia niepożądane ogółem – inne PPI vs placebo.....	273

Tabela 116. Poważne zdarzenia niepożądane – inne PPI vs placebo.....	273
Tabela 117. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – inne PPI vs placebo.....	273
Tabela 118. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych – populacja pediatryczna.....	279

Spis rysunków

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania – prace dla ezomeprazolu.....	94
Rysunek 2. Selekcja prac włączonych do opracowania – prace dla komparatorów na użytek porównania pośredniego.....	95
Rysunek 3. Selekcja prac włączonych do opracowania – opracowania wtórne.....	96
Rysunek 4. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs pantoprazol – 4 tygodnie leczenia.....	116
Rysunek 5. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs pantoprazol – 8 tygodni leczenia.....	117
Rysunek 6. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs omeprazol – 4 tygodnie leczenia.....	119
Rysunek 7. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs omeprazol – 8 tygodni leczenia.....	119
Rysunek 8. Opanowanie zgagi po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	120
Rysunek 9. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs lanzoprazol – 4 tygodnie leczenia.....	123
Rysunek 10. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs lanzoprazol – 8 tygodni leczenia.....	123
Rysunek 11. Opanowanie zgagi po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	124
Rysunek 12. Odsetek dni wolnych od zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta (4-tygodniowy horyzont czasu) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	126
Rysunek 13. Odsetek nocy wolnych od zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta (4-tygodniowy horyzont czasu) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	126
Rysunek 14. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs inne PPI (4 tygodnie leczenia).....	128
Rysunek 15. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs inne PPI (8 tygodni leczenia).....	129
Rysunek 16. Opanowanie zgagi – ezomeprazol vs inne PPI.....	130
Rysunek 17. Ustąpienie zgagi (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs inne PPI.....	134
Rysunek 18. Ustąpienie kwaśnych wymiotów (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs inne PPI.....	134
Rysunek 19. Ustąpienie bólu w nadbrzuszu (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs inne PPI.....	134
Rysunek 20. Opanowanie zgagi po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	137
Rysunek 21. Kontrola zgagi po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	138
Rysunek 22. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori po tygodniu terapii – ezomeprazol vs omeprazol.....	141
Rysunek 23. Powstawanie wrzodów żołądka (wyłącznie) w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	143
Rysunek 24. Powstawanie wrzodów dwunastnicy (wyłącznie) w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	143
Rysunek 25. Powstawanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	143

Rysunek 26. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	146
Rysunek 27. Ustąpienie zgagi po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	148
Rysunek 28. Ustąpienie bólu w nadbrzuszu po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	148
Rysunek 29. Ustąpienie pieczenia w nadbrzuszu po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	148
Rysunek 30. Ustąpienie dyskomfortu w nadbrzuszu po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	148
Rysunek 31. Ustąpienie zarzucania kwaśnej treści żołądkowej po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	149
Rysunek 32. Ustąpienie nudności po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	149
Rysunek 33. Ustąpienie odbijania po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	149
Rysunek 34. Zdarzenia niepożądane ogółem – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	153
Rysunek 35. Zdarzenia niepożądane ogółem – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku.....	153
Rysunek 36. Zdarzenia niepożądane ogółem – eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i>	154
Rysunek 37. Poważne zdarzenia niepożądane – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	157
Rysunek 38. Poważne zdarzenia niepożądane – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku.....	158
Rysunek 39. Poważne zdarzenia niepożądane – eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i>	158
Rysunek 40. Poważne zdarzenia niepożądane – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	158
Rysunek 41. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	161
Rysunek 42. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku.....	164
Rysunek 43. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku.....	164
Rysunek 44. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i>	165
Rysunek 45. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	165
Rysunek 46. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	165
Rysunek 47. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – ból głowy.....	174
Rysunek 48. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – ból brzucha.....	175
Rysunek 49. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – biegunka.....	175
Rysunek 50. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – wzdęcia.....	176
Rysunek 51. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – zapalenie żołądka.....	176
Rysunek 52. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – nudności.....	177

Rysunek 53. Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – zapalenie dróg oddechowych.....	177
Rysunek 54. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku – biegunka.....	178
Rysunek 55. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku – ból głowy.....	178
Rysunek 56. Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom choroby refluksowej przełyku – nudności.....	178
Rysunek 57. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori – zaburzenia smaku.....	178
Rysunek 58. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori – biegunka.....	179
Rysunek 59. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori – ból głowy.....	179
Rysunek 60. Powstawanie wrzodów żołądka (wyłącznie) w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998) terapii – omeprazol vs placebo.....	271
Rysunek 61. Powstawanie wrzodów dwunastnicy (wyłącznie) w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Hawkey 1998) terapii omeprazol vs placebo.....	271
Rysunek 62. Powstawanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6- miesięcznej (Hawkey 1998 i Cullen 1998) terapii – omeprazol vs placebo.....	271
Rysunek 63. Powstawanie wrzodów żołądka lub dwunastnicy w trakcie 3- (Ekstrom 1996) i 6-miesięcznej (Cullen 1998) terapii (wariant bez badania Hawkey 1998) – omeprazol vs placebo.....	271
Rysunek 64. Poważne zdarzenia niepożądane – inne PPI vs placebo.....	274
Rysunek 65. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – omeprazol vs placebo.....	275

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika pod red. P. Gajewskiego; Kraków 2013, wydawnictwo Medycyna Praktyczna.
- ² Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 1943.
- ³ Rowland M., Daly L., Vaughan M. i wsp.: Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2006; 130: 65–72.
- ⁴ Uchwała 16/05/2008 z dnia 11 kwietnia 2008 r. w sprawie finansowaniaesomeprazolu (Nexium®) w leczeniu choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. AOTM, Warszawa.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_16_05_2008_esomeprazol_Nexium.pdf
- ⁵ El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:17-26.
- ⁶ Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
- ⁷ Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: Prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
- ⁸ Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: A Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-85.
- ⁹ Ziółkowski BA, Pacholec A, Kudlicka M, Ehrmann A, Muszyński J. Epidemiologia dolegliwości brzusznych w polskiej populacji. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 20-25.
- ¹⁰ <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- ¹¹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041>
- ¹² Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr*. 2012 Dec;171(12):1767-73

- ¹³ Łaszewicz W, Iwańczak F, Iwańczak B, Task Force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Advances in Medical Sciences* 59 (2014) 147–150.
- ¹⁴ Bobrzyński A, Bęben P, Budzyński A, Bielański W, Płonka M, Konturek SJ. Incidence of complications of peptic ulcers in patients with Helicobacter pylori (Hp) infection and/or NSAID use in the era of Hp eradication. *Med Sci Monit*, 2002; 8(8): CR554-557.
- ¹⁵ Ziółkowski BA, Pacholec A, Kudlicka M, Ehrmann A, Muszyński J. Prevalence of abdominal symptoms in the Polish population (*Epidemiologia dolegliwości brzusznych w polskiej populacji*). *Przegląd Gastroenterologiczny* 2012; 7 (1): 20–25.
- ¹⁶ Bartnik W. Helicobacter pylori – diagnostyka i leczenie. *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2013/02.
- ¹⁷ Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):938-46.
- ¹⁸ Groenen MJ, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJ. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol*. 2009 Sep;23(9):604-8.
- ¹⁹ Chelimsky G., Czinn S. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy u dzieci. *Pediatrics po Dyplomie* 2002,1,17-26
- ²⁰ Opinia Rady Przejrzystości nr 308/2013 z dnia 12 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje lansoprazolum, omeprazolum, pantoprazolum, ranitidinum oraz sucralfatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_34_535_1311_12_opinia_308_ch_przew_pokarmowego_5_substancji_dalsza_ref_off-label.pdf
- ²¹ Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):945-53.
- ²² Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al; ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119. doi: 10.1159/000335591. Epub 2012 Feb 15.
- ²³ http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=913
- ²⁴ http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf

- ²⁵ Prusiński A., Miejsce nowoczesnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w leczeniu bólów głowy. *Medycyna i życie*, reprint z Vol. 5/Nr 3(16)/2012, s.3.
- ²⁶ <http://gastrologia.mp.pl/choroby/zoladek/show.html?id=50792>
- ²⁷ <http://pulsmedycyny.pl/2577841,46375,krwawienie-jest-najczestszym-powiklaniem-choroby-wrzodowej>
- ²⁸ <http://emedicine.medscape.com/article/181753-overview#aw2aab6b2b6aa>
- ²⁹ Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* Dec 2007;11(51):iii-iv, 1-164.
- ³⁰ Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. High dose proton pump inhibition decrease both re-bleeding and mortality in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Gastroenterology.* 2003;123(suppl 1):A625.
- ³¹ Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter.* Nov 2007;12 Suppl 2:50-8.
- ³² Bardou M, Youssef M, Toubouti Y, et al. Newer endoscopic therapies decrease both re-bleeding and mortality in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding: a series of meta-analyses [abstract]. *Gastroenterology.* 2003;123:A239.
- ³³ Jensen RT; Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Jan;98(1):4-19.
- ³⁴ Katz OP, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308 – 328; doi: 10.1038/ajg.2012.444
- ³⁵ Wocial T, Bartnik W, Bartosz K, Bołdys H, Celiński K, Chojnacki J i wsp. Konsensus dotyczący zastosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku w najczęstszych chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Gastroenterologia Kliniczna* 2009, tom 1, nr 1, 1–6
- ³⁶ AGA Institute. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383–1391
- ³⁷ Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 49:498–547.
- ³⁸ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/guidance-dyspepsia-and-gastrooesophageal-reflux-disease-pdf>

- ³⁹ Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, The European Helicobacter Study Group (EHSg). Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664
- ⁴⁰ Bartnik W., Celińska-Cedro D., Dzieniszewski J., Łaszewicz W., Mach T., Przytulski K., Skrzydło-Radomańska B.: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia Helicobacter pylori. *Med. Prakt.*, 2014; 5: 46–60. <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=100685>
- ⁴¹ Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808–1825
- ⁴² Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G on Behalf of the H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori Infection in Children. *JPGN* 2011 Aug;53(2):230-243.
- ⁴³ Bartnik W., Celińska-Cedro D., Dzieniszewski J., Łaszewicz W., Mach T., Przytulski K., Skrzydło-Radomańska B.: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące diagnostyki i leczenia zakażenia Helicobacter pylori. *Med. Prakt.*, 2014; 5: 46–60. <http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/show.html?id=104665>
- ⁴⁴ Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:728 – 738; doi: 10.1038/ajg.2009.115
- ⁴⁵ Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118:1894-1909
- ⁴⁶ Chan FKL, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L for the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Management of Patients on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Practice Recommendation From the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2908–2918
- ⁴⁷ Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, for the Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 29, 481–496
- ⁴⁸ Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruszniewski P all other Barcelona Consensus Conference

participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74–87.

⁴⁹ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 35/2011 z dnia 18 kwietnia 2011r. w sprawie zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku Emanera® (esomeprazolium) w leczeniu choroby refluksowej przełyku: leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, zapobieganiu nawrotom refluksowego zapalenia przełyku, leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GERD); eradykacji *Helicobacter pylori* (Hp) w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym: leczeniu wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem Hp, zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem Hp. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-35-2011-Emanera/Stanowisko_RK_AOTM_35_2011_Emanera.pdf

⁵⁰ Protokół z posiedzenia 06/2008 Rady Konsultacyjnej w dniu 5 maja 2008 roku Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/protokoly/protokol_RK_06_2008.pdf

⁵¹ Protokół z posiedzenia 42/2013 Rady Przejrzystości w dniu 30 grudnia 2013 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/protokoly/2013_RP/Protokol_RP_42_2013.pdf

⁵² Clinical Effectiveness Prescribing Programme (CEPP) All Wales Audit/Review Pack: Reducing the use of High Acquisition Cost (HAC) Proton Pump Inhibitors (PPI) 2011-2013 Quality and Cost Improvement Toolkit.

53

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/639_10_esomeprazole_oral_suspension_Nexium_Abbreviated/esomeprazole_oral_suspension_Nexium_Abbreviated

54

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/368_07_esomeprazole_Nexium_/esomeprazole_20mg_and_40mg_tablets_Nexium_

55

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/422_07_esomeprazole/422_07_esomeprazole_Nexium_

56

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Esomeprazole_Nexium_/Esomeprazole_Nexium_

57

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Esomeprazole_Nexium_Healing_Gastric_Ulcers/Esomeprazole_Nexium_

58

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/inexium_ct_7094.pdf

⁵⁹[https://www.iqwig.de/download/A04-](https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf)

[01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf](https://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf)

⁶⁰ <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39320>

⁶¹ Janiec W. (red.) (2008). *Kompendium Farmakologii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL

⁶² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).

Dostęp on-line: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

⁶³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50:683-691.

⁶⁴ Wang X, Fang JY, Lu R, Sun DF. A meta-analysis: comparison of esomeprazole and other proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *Digestion.* 2006;73(2-3):178-86. Epub 2006 Jul 11. Erratum in: *Digestion.* 2006;74(3-4):235.

⁶⁵ Vergara M, Vallve M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Sep 15;18(6):647-54.

⁶⁶ Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2004 Apr;36(4):253-9.

⁶⁷ Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Sept 2003 18(6):559–568.

⁶⁸ Raghunath AS, Green JR, Edwards SJ. A review of the clinical and economic impact of using esomeprazole or lansoprazole for the treatment of erosive esophagitis. *Clin Ther.* 2003 Jul;25(7):2088-101.

⁶⁹ Kalaitzakis E, Björnsson E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Aug;3(4):653-63.

⁷⁰ Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Dec;4(12):1452-8.

⁷¹ Edwards SJ, Lind T, Lundell L, DAS R. Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis -- a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Sep 15;30(6):547-56.

⁷² Edwards S, Lind T, Lundell L: Systematic review of proton pump inhibitors for the maintenance of healed reflux oesophagitis. *Journal of Outcomes Research:* 2002; 6(4): 1-14.

- ⁷³ Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Nov;15(11):1729-36.
- ⁷⁴ Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 May 15;17(10):1237-45.
- ⁷⁵ McKeage K, Blick SK, Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Esomeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs.* 2008;68(11):1571-607.
- ⁷⁶ Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, Xu Z, Huang Z, Zhang G. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2008 Dec;13(6):532-41.
- ⁷⁷ Yaghoobi M, Padol S, Yuan Y, Hunt RH. Impact of oesophagitis classification in evaluating healing of erosive oesophagitis after therapy with proton pump inhibitors: a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010 May;22(5):583-90.
- ⁷⁸ Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jun 1;21(11):1299-312.
- ⁷⁹ Wu MS, Tan SC, Xiong T. Indirect comparison of randomised controlled trials: comparative efficacy of dexlansoprazole vs. esomeprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jul;38(2):190-201.
- ⁸⁰ Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Oct 1;28(7):868-77.
- ⁸¹ Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Aug;2(8):665-8.
- ⁸² Spencer CM, Faulds D. Esomeprazole. *Drugs.* 2000 Aug;60(2):321-9; discussion 330-1.
- ⁸³ Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD002095.
- ⁸⁴ Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC Gastroenterol.* 2002 Jul 15;2:17.
- ⁸⁵ Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanas A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296.

- ⁸⁶ Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Oct;60(8):531-9.
- ⁸⁷ Regenbogen E, Helkin A, Georgopoulos R, Vasu T, Shroyer AL. Esophageal reflux disease proton pump inhibitor therapy impact on sleep disturbance: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Apr;146(4):524-32.
- ⁸⁸ Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD007999.
- ⁸⁹ McColl E, Junghard O, Wiklund I, Revicki DA. Assessing symptoms in gastroesophageal reflux disease: how well do clinicians' assessments agree with those of their patients? *Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):11-8.
- ⁹⁰ Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;20(1):11-25.
- ⁹¹ Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope.* 2006 Jan;116(1):144-8.
- ⁹² Kadayifci A, Buyukhatipoglu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy: an epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther.* 2006 Nov;28(11):1960-6.
- ⁹³ Guimarães EV, Guerra PV, Penna FJ. Management of gastroesophageal reflux disease and erosive esophagitis in pediatric patients: focus on delayed-release esomeprazole. *Ther Clin Risk Manag.* 2010 Oct 21;6:531-7.
- ⁹⁴ Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):385-92.
- ⁹⁵ Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003840.
- ⁹⁶ Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf.* 2008;31(7):627-36.
- ⁹⁷ Elmazariky N, Neumann I, Armstrong D, Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitor versus placebo in the short term management of gastro-esophageal reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD010499.
- ⁹⁸ Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Aug;2(8):656-64.

- ⁹⁹ Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003 Apr;23(4):460-71.
- ¹⁰⁰ McQuaid KR, Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;3(6):553-63.
- ¹⁰¹ Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3069-79; quiz 1080.
- ¹⁰² Nyssen AG, McNicholl FM, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, Fischbach LA, Bazzoli F, Gisbert JP. Meta-Analysis of Sequential vs. Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: Final Results of a Cochrane Systematic Review. *Gastroenterology* 146(5), Supplement 1, Page S-393, May 2014.
- ¹⁰³ Kale-Pradhan PB, Landry HK, Sypula WT. Esomeprazole for acid peptic disorders. *Ann Pharmacother*. 2002 Apr;36(4):655-63.
- ¹⁰⁴ Vachhani R. Olds G. Velanovich V. Esomeprazole: A proton pump inhibitor. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology* (2009) 3:1 (15-27).
- ¹⁰⁵ Uzair Sheikh, Sutton Paul A, Herbert Annie, Hashmi Khawar, Calvet Xavier, Proton pump inhibitor-based triple therapies versus dual therapies for *Helicobacter pylori* eradication. SO: Cochrane Database of Systematic Review YR: 2013 NO: 11.
- ¹⁰⁶ Tonini M. Vigneri S. Savarino V. Scarpignato C. Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. *Digestive and Liver Disease* (2001) 33:7 (600-606).
- ¹⁰⁷ Tighe Mark, Afzal Nadeem, Bevan Amanda, Higgins Bernie, Beattie R Mark. Pharmacological treatment for gastro-oesophageal reflux in children Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 NO: 6.
- ¹⁰⁸ McNicholl A.G. Nyssen O.P. Calver X. Gisbert J.P. Esomeprazole versus nullOldnull generation proton pump inhibitors for the eradication of *H. pylori*: A meta-analysis. *Helicobacter* (2009) 14:4 (400-401).
- ¹⁰⁹ McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis:esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):414-25.
- ¹¹⁰ Zhang G, Zou J, Liu F, Bao Z, Dong F, Huang Y, Yin S. The efficacy of moxifloxacin-based triple therapy in treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2013) 46: 607-613,
- ¹¹¹ Zhang J-X, Ji M-Y, Song J, Lei H-B, Qiu S, Wang J, Ai M-H, Wang J, Lv X-G, Yang Z-R, Dong W-G. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013 December 7; 19(45): 8408-8419

- ¹¹² Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 1;24(5):743-50.
- ¹¹³ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm053087.htm>
- ¹¹⁴ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm262777.htm>
- ¹¹⁵ <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm>
- ¹¹⁶ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm208547.htm>
- ¹¹⁷ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm229526.htm>
- ¹¹⁸ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327922.htm>
- ¹¹⁹ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm290838.htm>
- ¹²⁰ <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm>
- ¹²¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002618/human_med_001679.jsp&mid=WC0b01ac058001d124#product-info
- ¹²² Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of Gastric Ulcers with Esomeprazole Versus Ranitidine in Patients Who Continued to Receive NSAID Therapy: A Randomized Trial. *Am J Gastroenterol* (2005) 100 (2650–2657)
- ¹²³ Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, Suchower LJ, Brown KA. Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy – a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* (2007) 26 (1101–1111)
- ¹²⁴ Sung JJ, Mossner J, Barkun A, Kuipers EJ, Lau J, Jensen D, et al; Pub Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer re-bleeding: rationale/design of Peptic Ulcer Bleed study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:666-77.
- ¹²⁵ Sung JY, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, Lau JY, Ahlbom H, Kilhamn J, Lind T for the Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* (2009) 150 (455-464).
- ¹²⁶ Kuipers EJ, Sung JY, Barkun A, Mossner J, Jensen D, Stuart R, Lau JYW, Ahlbom H, Lind T, Kilhamn J. Safety and Tolerability of High-Dose Intravenous Esomeprazole for Prevention of Peptic Ulcer Rebleeding. *Adv Ther* (2011) 28(2):150-159
- ¹²⁷ Metz DC, Sostek MB, Ruzsniowski P, Forsmark CE, Monyak J, Pisegna JR. Effects of Esomeprazole on Acid Output in Patients With Zollinger-Ellison Syndrome or Idiopathic Gastric Acid Hypersecretion. *Am J Gastroenterol* (2007) 102 (2648–2654).
- ¹²⁸ Bediwy AS, Al-Biltagi M, Amer HG, Saeed NK. Combination therapy versus monotherapy for gastroesophageal reflux in children with difficult-to-treat bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2014) 63:1 (33-38).

- ¹²⁹ Davidson G, Wenzl TG, Thomson M, Omari T, Barker P, Lundborg P, Illueca M. Efficacy and safety of once-daily esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in neonatal patients. *Journal of Pediatrics* (2013) 163:3 (692-698.e2). Date of Publication: September 2013.
- ¹³⁰ Sandstrom M, Davidson G, Tolia V, Sullivan J,E, Langstrom G, Lundborg P, Brown K. Phase I, Multicenter, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Pharmacokinetics and Safety Profile of Repeated Once-Daily Doses of Intravenous Esomeprazole in Children 0 to 17 Years of Age. *Clinical Therapeutics* (2012) 34:8 (1828-1838). Date of Publication: August 2012.
- ¹³¹ Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker P,N, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2012) 55:1 (14-20). Date of Publication: July 2012.
- ¹³² Tolia V, Gilger MA, Barker PN, Illueca M. Healing of erosive esophagitis and improvement of symptoms of gastroesophageal reflux disease after esomeprazole treatment in children 12 to 36 months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2010) 51:5 (593-598). Date of Publication: November 2010.
- ¹³³ Tolia V, Youssef NN, Gilger M,A, Traxler B, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of erosive esophagitis in children: An international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind (for dose) study. *BMC Pediatrics* (2010) 10 Article Number: 41. Date of Publication: 11 Jun 2010.
- ¹³⁴ Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* (2009) 98:1 (127-131). Date of Publication: January 2009.
- ¹³⁵ Hussein A, Al-Saeed AH, Habib SS. Esomeprazole as a prophylactic agent for acid aspiration syndrome in adult patients undergoing elective surgery: A triple blind placebo controlled clinical trial. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* (2008) 14:5 (39-42). Date of Publication: September/October 2008.
- ¹³⁶ Omari T, Davidson G, Bondarov P, Naucner E, Nilsson C, Lundborg P. Pharmacokinetics and acid-suppressive effects of esomeprazole in infants 1-24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2007) 45:5 (530-537). Date of Publication: November 2007.
- ¹³⁷ Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2007) 45:5 (520-529). Date of Publication: November 2007.
- ¹³⁸ Xiang L, Wen F-Q, Zou W-H, Tang Y. Different courses of esomeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* (2007) 9:3 (205-206). Date of Publication: June 2007.

- ¹³⁹ Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: A randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* (2006) 28:11 (1868-1876). Date of Publication: November 2006.
- ¹⁴⁰ Arenz T, Antos D, Russmann H, Alberer M, Buderus S, Kappler M, Koletzko S. Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2006) 43:2 (180-184). Date of Publication: August 2006.
- ¹⁴¹ Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: A randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* (2006) 28:3 (419-427). Date of Publication: March 2006.
- ¹⁴² Gunasekaran T, Tolia V, Colletti RB, Gold BD, Traxler B, Illueca M, Crawley JA. Effects of esomeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease on quality of life in 12- to 17-year-old adolescents: an international health outcomes study. *BMC Gastroenterol.* 2009 Nov 18;9:84. doi: 10.1186/1471-230X-9-84.
- ¹⁴³ Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Traxler B, Illueca M. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46(5):524-33.
- ¹⁴⁴ Tjon JA, Pe M, Soscia J, Mahant S. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy.* 2013 Sep;33(9):956-71. doi: 10.1002/phar.1299. Epub 2013 May 26.
- ¹⁴⁵ Tafuri G, Trotta F, Leufkens HG, Martini N, Sagliocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Feb;65(2):209-16.
- ¹⁴⁶ Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and Symptom Improvement With Esomeprazole in Adolescents With Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2007) 45 (520-529)