



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Produkty lecznicze
zawierające cholestyraminę
we wskazaniach:**

biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.10.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.12.2017)

Data ukończenia: 21.04.2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2	Rekomendacje kliniczne	8
2.1	Biegunka przewlekła	8
2.2	Choroba Hirschsprunga	9
2.3	Choroba Leśniowskiego-Crohna	9
2.4	Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią.....	10
2.5	Dyslipidemia	10
2.6	Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.....	11
2.7	Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV...	12
2.8	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.....	12
2.9	Świąd skóry	13
3	Wskazanie dowodów naukowych	15
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	15
3.2	Biegunka przewlekła	15
3.2.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	15
3.3	Choroba Hirschsprunga	18
3.3.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	18
3.4	Choroba Leśniowskiego-Crohna.....	19
3.4.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	19
3.5	Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią.....	20
3.5.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	20
3.6	Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia	20
3.6.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	20
3.7	Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.....	20
3.7.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	20
3.8	Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV...	21
3.8.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	21
3.9	Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.....	21
3.9.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	21
3.10	Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.....	21
3.10.1	Opis i wyniki badań włączonych do analizy	21
3.11	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	23
3.12	Podsumowanie	24
4	Opinie ekspertów klinicznych	28
5	Podsumowanie	29
6	Źródła.....	35

7	Załączniki.....	37
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji.....	37

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.12.2017 (nr zlecenia w BIP 189/2017) (raport przygotowany 17 stycznia 2018 r.).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r. dla produktów: Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszka 400g), Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wskazaniach:

- biegunka przewlekła w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- choroba Hirschsprunga;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- dyslipidemia w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;
- pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych;
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego,
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Jednocześnie Rada uznała za niezasadne wydawanie zgody na refundację ww. leków we wskazaniu: dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana, a także leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g).

Ponadto Rada Przejrzystości wskazała, że zasadne jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:

- przewlekła biegunka chologenna,
- świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej,
- hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn.

Prezes Agencji zarekomendował (Rekomendacja Prezesa nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r.) wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę:

- Vasosan S (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g),
- Vasosan P (granulat 0,74 g/g, saszetki 5,4 g i puszka 400 g),
- Quantalan (proszek, saszetki 4 g),
- Questran (proszek, saszetki 4 g),
- Questran Light (proszek, saszetki 4 g),
- Colestyramin-Ratiopharm (proszek, saszetki 4 g),
- Lipocol (tabletki do żucia 2 g)

we wskazaniach:

- biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- choroba Hirschsprunga;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- dyslipidemia, w tym we wskazaniu hipercholesterolemia – w przypadkach, gdy nie występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów;
- pierwotna żółciowa marskość wątroby;
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową;
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

Prezes Agencji nie zarekomendował wydawania zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniu: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Spośród wskazanych preparatów Vasosan P był przedmiotem oceny Agencji również w 2013 r. i otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Prezesa, jak i Rady Przejrzystości we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W rekomendacjach zwrócono uwagę, że mimo braku wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność cholestyraminy, jest ona powszechnie znanym i stosowanym w pewnych sytuacjach klinicznych preparatem. Zarówno Prezes, jak i Rada nie rekomendowali refundacji preparatu Vasosan P w celiakii i autoimmunologicznym zapaleniu wątroby.

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

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

Dodatkowo należy wskazać, iż od 2015 r. „pierwotne zapalenie dróg żółciowych” zostało uznane za tę samą chorobę co „pierwotna żółciowa marskość wątroby”, w literaturze medycznej mogą występować dwie różne nazwy angielskie: *primary biliary cholangitis* (ICD-10: K74.3, pierwotna żółciowa marskość wątroby, PBC) i *primary sclerosing cholangitis* (ICD-10: K83, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, PSC). W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu wskazania określone w zleceniu MZ potraktowano jako tożsame.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.27.2021.1.AD dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę w podziale na wskazania wraz z ceną produktów. W załączeniu do zlecenia MZ nie przedstawiono cen produktów: Questran light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol.

Otrzymane dane zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1. Lista leków zawierających cholestyraminę sprowadzanych w ramach importu docelowego wraz z ceną netto za opakowanie

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Cena netto opakowanie [^] [PLN]
Vasosan P	granulat, saszetki á 4 g, opakowanie po 50 saszetek	164,00

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Cena netto opakowanie [^] [PLN]
Vasosan P	granulat, puszka á 400 g,	232,86
Vasosan S	granulat, saszetki á 4 g, opakowanie po 50 saszetek	128,85
Vasosan S	granulat, puszka á 400 g,	163,75
Quantalan	granulat, saszetka, opakowanie po 50 saszetek	123,08
Questran	granulat, saszetka, opakowanie po 50 saszetek	124,30

[^] zgodnie z informacją od MZ podana cena netto zawiera marżę hurtową (10%)

Poniżej zaprezentowano informacje uzyskane od MZ dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę w ramach importu docelowego. Zaznaczyć należy, iż nie podano danych dotyczących liczby wydanych zgód na refundację dla produktów: Questran light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol.

Tabela 2. Liczba wydanych zgód na refundację produktów zawierające cholestyraminę w ramach importu docelowego w podziale na wskazania

Wskazanie \ Produkt	Vasosan P, saszetki	Vasosan P, puszka	Vasosan S, saszetki	Vasosan S, puszka	Quantalan	Questran
	Liczba wydanych zgód na refundację					
Biegunka przewlekła	4	3	1	8	7	Brak danych
Choroba Hirschsprunga	-	-	-	-	13	2
Choroba Leśniowskiego-Crohna	4	4	-	5	3	Brak danych
Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią	1	1	-	7	38	14
Dyslipidemia**	29	4	4	-	-	-
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	1	2	-	-	-	3
Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV	-	1	-	-	-	1
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	-	1	-	5	-	-
Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa	-	-	-	-	-	-
Świąd skóry***	1	-	-	3	16	-

* Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;

** Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia;

*** świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

2 Rekomendacje kliniczne

W dniu 2.03.2021 r. (aktualizacja w dnia 13-14.03.2021 r.) przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku (wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w styczniu 2018 r.). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.12.2017.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

2.1 Biegunka przewlekła

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia biegunki przewlekłej, w tym: biegunki chologennej, sekrecyjnej, biegunki w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunki po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunki w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego. W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *chronic diarrhoea/ diarrhea, secretory diarrhea, ulcerative colitis, cholecystectomy diarrhea, familial adenomatous polyposis*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 2 publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: CAG 2020 dotyczące biegunki chologennej i BSG 2019 dotyczące postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych, opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4311.12.2017. Odnalezione wytyczne dotyczące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (AGA 2020, ACG 2019, NICE 2019) oraz zespołów polipowatości (ASG 2020, ESGE 2019, ESPGHAN 2019) nie odnosiły się do leczenia przewlekłej biegunki.

W wytycznych CAG 2020 rekomendowano stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej w celu wywołania odpowiedzi klinicznej. Wskazano, że cholestyramina jest preferowana jako terapia początkowa nad innymi substancjami wiążącymi kwasy żółciowe. Natomiast w wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Jednakże w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

Najnowsze wytyczne są zgodne z rekomendacjami przedstawionymi w raporcie nr OT.4311.12.2017 pod względem sugestii stosowania cholestyraminy w leczeniu przewlekłej biegunki.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
CAG 2020 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku biegunki chologennej.</p> <p><u>Terapia indukcyjna w biegunce chologennej – terapia substancjami wiążącymi kwasy żółciowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z typem 1. lub 3. biegunki chologennej, sugerowane jest stosowanie terapii ukierunkowanych na wyleczalne przyczyny choroby (np.: w chorobie Leśniowskiego-Crohna, mikroskopowym zapaleniu jelita grubego, SIBO) jako dodatek do leczenia biegunki chologennej w celu wywołania odpowiedzi klinicznej (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO: zdecydowane tak – 80%, tak – 20%). 2. U pacjentów z biegunką chologenną, sugerowane jest stosowanie cholestyraminy zamiast braku leczenia w celu wywołania odpowiedzi klinicznej (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO: zdecydowane tak – 60%, tak – 40%). 3. U pacjentów z biegunką chologenną, sugerowane jest stosowanie cholestyraminy zamiast innych terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe, jako terapii początkowej w celu wywołania odpowiedzi klinicznej (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO: tak – 80%, odpowiedź neutralna – 20%). 4. U pacjentów z biegunką chologenną, którzy nie tolerują cholestyraminy, sugeruje się zastosowanie alternatywnej terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w celu wywołania odpowiedzi klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>(GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO: zdecydowane tak – 40%, tak – 60%).</p> <p>5. Nie sugeruje się stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO (czy stosować terapie substancjami wiążącymi kwasy żółciowe: tak – 20%; nie – 80%).</p> <p><u>Terapia podtrzymująca w biegunce chologennej – terapia substancjami wiążącymi kwasy żółciowe</u></p> <p>U pacjentów z biegunką chologenną, którzy nie tolerują terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe, sugeruje się stosowanie alternatywnych leków przeciwbiegunkowych zamiast braku leczenia, w ramach długotrwałego leczenia objawowego (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności; Głosowanie nad pytaniem z PICO: tak – 100%).</p>
<p>BSG 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leczenia biegunek.</p> <p>Zalecamy, aby po resekcji jelita krętego, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych poddano próbie terapeutycznej z zastosowaniem środka wiążącego kwasy żółciowe, takiego jak cholestyramina lub kolesewelam (GRADE: silna rekomendacja, dowody o umiarkowanej jakości).</p>

CAG – Canadian Association of Gastroenterology, BSG – British Society of Gastroenterology, SIBO – zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. small intestinal bacterial overgrowth), PICO – populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. population, intervention, comparison, outcome)

2.2 Choroba Hirschsprunga

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *Hirschsprung disease*, *Hirschsprung-associated enterocolitis*, *aganglionosis*. W odnalezionych wytycznych ERNICA 2020 dotyczących postępowania w przypadku odbytnicz-oesiczej choroby Hirschsprunga oraz w wytycznych APSA 2019 dotyczących postępowania w przypadku zaburzeń pooperacyjnych u dzieci z chorobą Hirschsprunga, opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4311.12.2017, nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe.

Warto wskazać, że w raporcie nr OT.4311.12.2017 podano, iż jednym z głównych objawów choroby Hirschsprunga są zaparcia, natomiast biegunka, w przypadku której można by rozpatrywać zasadność zastosowania ocenianej interwencji, ma miejsce w przypadku wystąpienia zapalenia jelit będącego powikłaniem choroby Hirschsprunga (NORD 2017, Zelga 2017).

2.3 Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *Crohn disease*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono jedną publikację zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do stosowania cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna, opublikowaną po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4311.12.2017 – ESPEN 2020. Pozostałe odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna (ACG 2018, CAG 2019, ECCO 2020, NICE 2019b) oraz w chorobach zapalnych jelit ogółem (AWG 2019, Francuski konsensus narodowy) nie odnosiły się do stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

W wytycznych ESPEN 2020 dotyczących żywienia klinicznego w chorobach zapalnych jelit wskazano, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczeni substancjami wiążącymi kwasy żółciowe np.: cholestyraminą nie wymagają zmian leczenia żywieniowego w porównaniu z innymi pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

W wytycznych ESPEN 2020 podano także, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęstszymi przyczynami złego wchłaniania kwasów żółciowych są resekcja jelita krętego i zapalenie końcowego odcinka jelita krętego. Konsekwencjami powyższego może być biegunka osmotyczna i zaburzenia wchłaniania (w przypadku ciężkich zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych). W łagodnych przypadkach biegunkę chologenną można opanować za pomocą sekwestrantów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina. Jednakże w ciężkich przypadkach zaburzonego wchłaniania kwasów żółciowych, w wyniku leczenia cholestyraminą może dojść do nasilenia biegunki tłuszczowej.

Do terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna odnoszą się również wytyczne dotyczące terapii biegunek, które zaprezentowano szczegółowo w rozdziale 2.1. W wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji

jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Natomiast w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

Wytyczne przedstawione w raporcie nr OT.4311.12.2017 nie odnosiły się do leczenia cholestyraminą w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Zalecenia z wytycznych ESPEN 2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ESPEN 2020 (Europa)	Wytyczne dotyczą żywienia klinicznego w chorobach zapalnych jelit Pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, otrzymujący terapię substancjami wiążącymi kwasy żółciowe, takimi jak cholestyramina mają minimalne dodatkowe ryzyko złego wchłaniania kwasów tłuszczowych, a zatem nie wymagają zmian w leczeniu żywieniowym w porównaniu z innymi pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna (<i>Siła rekomendacji: konsensus; zgodność w 86%</i>).

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

2.4 Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

Wyszukiwano słów kluczowych: *short bowel syndrome, intestinal failure, bowel resection*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa dokumenty opisujące zasady postępowania w zespole krótkiego jelita (BSG/ACGBI/PHE 2019, ESPEN 2018). W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy.

Do zastosowania cholestyraminy w przypadku resekcji części jelita cienkiego odniesiono się w wytycznych CAG 2020 i BSH 2019 dotyczących kolejno leczenia biegunki chologennej i postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. Opis powyższych wytycznych został przedstawiony w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące terapii po resekcji odcinka jelita krętego w przebiegu różnych jednostek chorobowych: polskie PTG-E z 2007 r. dotyczące Choroby Leśniowskiego-Crohna, europejskie ENETS 2016 dotyczące nowotworów neuroendokrynnych jelita czczego i krętego, międzynarodowe WGO 2015 dotyczące nieswoistych chorób zapalnych jelit oraz - europejskie wytyczne ESPEN 2016 dotyczące ostrej niewydolności jelit. We wszystkich wytycznych cholestyramina była zalecana jako lek przeciwbiegunkowy.

2.5 Dyslipidemia

Wyszukiwano słów kluczowych: *dyslipidemia, hypercholesterolaemia, mixed dyslipidemia*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 5 rekomendacji postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu (AAACE 2020, ACC/AHA 2019, ESC/AES 2019, NICE 2019, SFSN/PTK 2018).

Spośród odnalezionych wytycznych, do stosowania cholestyraminy odniesiono się w rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS) –ESC/EAS 2019, gdzie obok statyn zaleca się cholestyraminę (siła rekomendacji IIa: dowody przemawiają w większości za skutecznością - należy rozważyć). Badania wykazały, że leczenie maksymalną dawką cholestyraminy (24 g) obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL-C.

Jako leczenie alternatywne do cholestyraminy, ESC/EAS 2019 zalecają inne substancje wiążące kwasy żółciowe (kolestypol, kolesewelam), które można stosować w terapii skojarzonej ze statynami.

Najnowsze wytyczne są zgodne z rekomendacjami przedstawionymi w raporcie nr OT.4311.12.2017 pod względem sugestii stosowania cholestyraminy w leczeniu dyslipidemii.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ESC/EAS 2019 (Europa)	Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																		
	<p>W leczeniu farmakologicznym dyslipidemii rekomenduje się stosowanie: statyn (<i>silna rekomendacja</i>), inhibitorów wchłaniania cholesterolu (ezetymib) (<i>siła zalecenia – IIa</i>), inhibitorów PCSK9 oraz kwasu nikotynowego.</p> <p>W leczeniu hipercholesterolemii rekomenduje się statyny (<i>silna rekomendacja</i>) i leki wiążące kwasy żółciowe (cholestryramina) (<i>siła zalecenia – IIa</i>).</p> <p>Równoczesne stosowanie ezetymibu i leków wiążących kwasy żółciowe (kolesewelam, kolestypol lub cholestryramina) powoduje dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL-C o 10–20% w porównaniu z przyjmowaniem leków wiążących kwasy żółciowe. Przy leczeniu maksymalną dawką cholestryraminy (24 g) można zaobserwować spadek LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na HDL-C.</p> <p>Cholestryramina nie jest skuteczna w monoterapii u pacjentów po przeszczepieniu serca – stwarza ryzyko zmniejszenia wchłaniania leków immunosupresyjnych, które można zminimalizować, podając te leki w odpowiednim odstępie czasowym.</p> <p>Klasyfikacja siły zaleceń:</p> <table border="1" data-bbox="411 613 1449 954"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 613 533 674">Klasa Zaleceń</th> <th data-bbox="533 613 1230 674">Definicja</th> <th data-bbox="1230 613 1449 674">Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 674 533 734">I</td> <td data-bbox="533 674 1230 734">Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td data-bbox="1230 674 1449 734">Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 734 533 795">II</td> <td data-bbox="533 734 1230 795">Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td data-bbox="1230 734 1449 795"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 795 533 833">IIa</td> <td data-bbox="533 795 1230 833">Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td data-bbox="1230 795 1449 833">Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 833 533 871">IIb</td> <td data-bbox="533 833 1230 871">Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td data-bbox="1230 833 1449 871">Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 871 533 954">III</td> <td data-bbox="533 871 1230 954">Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td data-bbox="1230 871 1449 954">Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów: Niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>	Klasa Zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane	II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu		IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	IIb	Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
Klasa Zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																	
I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																	
II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu																		
IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																	
IIb	Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																	
III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																	

2.6 Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Wykorzystano słowa kluczowe: *primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono trzy rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu (BSG 2018, AASLD 2018 i ACG/CDLF 2019).

Odnaleziono wytyczne jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestryraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Jako leczenie alternatywne dla cholestryraminy wytyczne podają kolestypol i kolesewelam. Wytyczne BSG 2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestryraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

Dodatkowo wytyczne dotyczące postępowania w świadcze związanym z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych przedstawiono w wytycznych BSH 2019, opisanych w rozdziale 2.9.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. zidentyfikowano wytyczne EASL 2017, które jako postępowanie w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych rekomendują: kwas ursodeoksycholowy (UDCA), kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy w skojarzeniu z budezonidem oraz leki przeciwświądowe (cholestryramina).

Tabela 6 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>BSG 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych</p> <p>Zalecana dawka cholestryraminy to 4 g w jednym podaniu, maksymalnie 16 g na dobę. Należy zachować 2-4-godzinny odstęp między przyjmowaniem cholestryraminy a UDCA.</p> <p>Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, zaleca się, aby cholestryramina pozostała lekiem pierwszej linii leczenia świądu w chorobach wątroby. Aby uniknąć interakcji cholestryraminy z innymi lekami, należy ją przyjmować oddzielnie z UDCA.</p> <p>Alternatywą dla cholestryraminy jest kolesewelam, który jest nowszym, często lepiej tolerowanym lekiem.</p> <p>Dodatkowo przyjmowanie cholestryraminy i ryfampicyny w ciąży (począwszy od drugiego trymestru) są uważane za bezpieczne, chociaż dane na ten temat są ograniczone.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><i>Sposób finansowania: NIHR Birmingham Biomedical Research Centre at the University Hospitals, Birmingham NHS Foundation, University of Birmingham</i></p>
<p>AASLD 2018 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych</p> <p>Cholestyramina i inne sekwestranty wiążące kwasy żółciowe oraz niektóre leki zobojętniające kwas żołądkowy mogą zakłócać wchłanianie UDCA. W celu zminimalizowania ryzyka zaburzeń wchłaniania, zaleca się, aby leki te podawać w odpowiednich odstępach czasowych.</p> <p>Zalecana dawka cholestyraminy to 4 g w jednym podaniu, maksymalnie 16 g na dobę. Cholestyramina powinna być podawana 4 godziny przed lub 1 godzinę po przyjęciu innych leków w celu uniknięcia zaburzeń ich wchłaniania oraz 20 minut przed posiłkiem.</p> <p>Alternatywą dla cholestyraminy są kolestypol i kolesewelam. Kolestypol i kolesewelam dostępne w postaci tabletek są preferowane przez niektórych pacjentów w porównaniu do preparatów zawierających cholestyraminę w proszku.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Sposób finansowania: brak informacji</i></p>
<p>ACG CDLF 2019 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych</p> <p>W pierwszej linii leczenia PBC proponuje się cholestyraminę w dawkowaniu maksymalnie 4x4 g na dzień, która powinna być przyjmowana w 4 godzinnych odstępach pomiędzy innymi lekami. Alternatywą dla leczenia cholestyraminą jest kolesewelam. Zaznacza się jednak, że dane dot. stosowania kolesewelamu w PBC są ograniczone.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów</i></p> <p><i>Sposób finansowania: grant Intercept Pharmaceuticals, Inc.</i></p>

Skróty: UDCA – kwas ursodeoksycholowy, PBC – pierwotna marskość żółciowa (ang. primary biliary cirrhosis)

2.7 Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *cholestasis, cirrhosis*. Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania w przypadku leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C opublikowanych po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4311.12.2017. Podobnie jak w 2017 r. w odnalezionych wytycznych nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności leczenia cholestyraminą.

2.8 Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Wykorzystano słowa kluczowe: *cholestasis, cholestaza, PFIC, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa, progressive familial intrahepatic cholestasis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące analizowanego wskazania. Spośród odnalezionych wytycznych w dwóch odniesiono się do stosowania cholestyraminy: wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2018 oraz Gunaydin 2018. W wytycznych Gunaydin 2018 cholestyramina wymieniana jest jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC).

W wytycznych PTG-E 2018 odniesiono się do leczenia świądu u osób z cholestatycznymi chorobami wątroby ogólnie, stąd szczegółowo dokument ten opisano w rozdziale 2.9.

Wytyczne zidentyfikowane w ramach raportu OT.4311.12.2017 nie wskazywały na możliwość zastosowania cholestyraminy w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej.

Szczegóły zaleceń z publikacji Gunaydin 2018 przedstawiono natomiast w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Gunaydin 2018 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, postępowania i leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (PFIC). Poniżej ograniczono się jedynie do opisu zastosowania cholestyraminy w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Wytyczne wskazują, że farmakoterapia jest pierwszą linią leczenia u wszystkich pacjentów z PFIC. Zastosowanie farmakoterapii w leczeniu cholestazy i jej powikłań ma na celu: zwiększenie przepływu żółci i zahamowanie gromadzenia się metabolitów w wątrobie (choleraza), leczenie toksycznych skutków ponownego przedostania się żółci do układu krążenia, uniknięcie nieprawidłowego wchłaniania tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zapobieganie ostremu i przewlekłemu niedożywieniu oraz zapewnienie prawidłowości wzrostu.</p> <p>Cholestyramina jest doustną żywicą wiążącą kwasy żółciowe stosowaną w leczeniu świądu. Z kwasami żółciowymi tworzy w jelitach niewchłaniałne micelle i zapobiega przedostawaniu się kwasów żółciowych do krążenia wrotnego wątroby. Cholestyramina powinna być stosowana przynajmniej 1 godzinę przed lub 4-6 godzin po jedzeniu, w dawce 1-4 g/dzień. Lek ten pobudza aktywność enzymów wątrobowych i zwiększa wydzielanie bilirubiny. U pacjentów ze zmniejszonym stężeniem bilirubiny w surowicy ustępuje również świąd.</p> <p>Oprócz cholestyraminy w wytycznych jako opcję farmakoterapii wymieniane są również: kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna, fenobarbital, 4-fenylomaślan, leki przeciwhistaminowe, antagoniści opiatów, ondansetron, steroidy, propofol i karbamazepina.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: nie dotyczy</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>Sposób finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: PFIC – postępująca rodzinna wewnątrzwątrobowo cholestaza (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis), PTG – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

2.9 Świąd skóry

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia świądu skóry, w tym w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille’a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego. W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *cholestasis, pregnancy cholestasis, bowel resection, Alagille syndrome*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 5 publikacji zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby: polskie PTG-E 2018, europejskie EDF/EADF 2019, brazylijskie BSH 2019 i brytyjskie BAD 2018 i BSG 2018, opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4311.12.2017.

W wytycznych PTG-E 2018 dotyczących postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą. W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że cholestyramina ma działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym (nie w pierwotnej marskości żółciowej). W wytycznych brazylijskich BSH 2019 rekomendowano cholestyraminę jako terapię I linii w leczeniu świądu w przebiegu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej pierwotna marskość wątroby, PBC, ang. primary biliary cirrhosis). Natomiast w wytycznych BAD 2018 dotyczących leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy wskazano, że u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii. Również w wytycznych BSG 2018 opisanych szczegółowo w rozdziale 2.6 wskazano, iż biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, zaleca się, aby cholestyramina pozostała lekiem pierwszej linii leczenia świądu w chorobach wątroby.

Najnowsze wytyczne są zgodne z rekomendacjami przedstawionymi w raporcie nr OT.4311.12.2017 pod względem zaleceń do stosowania cholestyraminy w leczeniu świądu skóry.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Polskie

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
PTG-E 2018 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leczenia świądu.</p> <p>U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.</p>
Zagraniczne	
EDF/EADF 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przewlekłym świądzie</p> <p>Opcje terapeutyczne w świądzie wątrobowym i cholestatycznym – działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w przypadku cholestyraminy (4–16 g/dzień) (nie w pierwotnej marskości żółciowej).</p>
BSH 2019 (Brazylia)	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia autoimmunologicznych chorób wątroby. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leczenia świądu.</p> <p>Świąd jest często obserwowany w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i ma tendencję do zmniejszania częstotliwości i nasilenia wraz z postępem choroby w kierunku marskości wątroby (<i>klasa I</i>).</p> <p>Leczenie świądu powinno być stopniowe, aż do ustąpienia lub złagodzenia objawów, stosując leki I linii takie jak cholestyramina (4-16 g/dobę), II linii takie jak ryfampicyna (150-600 mg/dobę), III linii takie jak naltrekson 12,5-50 mg/dobę, jak i IV linii takie jak sertralina (50-100 mg/dobę) (<i>klasa I-IIa</i>).</p> <p>Występowanie opornego świądu należy rozpoznać w przypadku braku powodzenia w kontrolowaniu swędzenia maksymalnymi dawkami cholestyraminy, ryfampicyny, naltreksonu i sertraliny (<i>klasa I</i>).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>Klasa I – stany, w przypadku których istnieją dowody i / lub ogólna zgoda, że dana ocena diagnostyczna, procedura lub leczenie jest korzystne, przydatne i skuteczne</p> <p>Klasa II – stany, w przypadku których istnieją sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności oceny diagnostycznej, procedury lub leczenia</p> <p>Klasa IIa – siła dowodu/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością</p>
BAD 2018 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy</p> <p>U pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii (<i>Siła rekomendacji: D (GPP), Jakość dowodów: 4</i>).</p> <p><i>Siła rekomendacji D (GPP) – zalecenie dotyczące najlepszej praktyki klinicznej oparte na doświadczeniach grupy opracowującej wytyczne</i></p> <p><i>Jakość dowodów 4 – opinia eksperta, formalny konsensus</i></p>

PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, EDF – ang. European Dermatology Forum, EADF – ang. European Academy of Dermatology and Venereology, BAD – British Association of Dermatologists, GPP – punkt dobrej praktyki (ang. good practice point), BSH – Brazilian Society of Hepatology

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 12-14 kwietnia 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.12.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- biegunkę przewlekłą, w tym: biegunkę chologenną, sekrecyjną, biegunkę w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunkę po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunkę w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
- chorobę Hirschsprunga;
- chorobę Leśniowskiego-Crohna;
- ciężkich zaburzeń wchłaniania jelitowego spowodowanego: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- dyslipidemię, w tym: hiperlipidemię mieszaną i hipercholesterolemię;
- pierwotną marskość wątroby;
- wtórną żółciową marskość wątroby z cechami cholestazy, będącą następstwem zakażenia wirusem HCV;
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
- postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową;
- świądu skóry spowodowanego cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby, zespołem Alagille'a, cholestazą wewnątrzwątrobową, resekcją części jelita grubego.

Interwencja: cholestyramina w postaci proszku, granulatu lub tabletek do żucia.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cholestyraminy w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Biegunka przewlekła

3.2.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 pierwotne badania obserwacyjne: prospektywne badanie Flores 2021 oraz retrospektywne badanie Costa 2021, a także 1 przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019. Wszystkie publikacje odnosiły się do stosowania cholestyraminy w populacji pacjentów z biegunką chologenną występującą przede wszystkim po cholecystektomii.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących terapii biegunki sekrecyjnej, biegunki występującej w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w przebiegu żółciowego zapalenia żołądka i w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego.

Badania włączone do analizy w 2017 r. obejmowały ocenę skuteczności cholestryminy w biegunce przewlekłej wywołanej pofekcyjnym zespołem jelita nadwrażliwego (przegląd systematyczny Torbicki 2015) oraz w przewlekłej wodnistej biegunce (RCT -Fernandez-Banares 2015).

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. cholestryminy w leczeniu biegunki przewlekłej

Źródło	Metodyka																					
Biegunka chologenna będąca następstwem cholecystektomii																						
<p>Ruiz-Campos 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak <u>Konflikt interesów:</u> jeden autor zadeklarował potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą i badanie retrospektywne</p> <p>Cel opracowania: Ocena częstości występowania biegunki chologennej u pacjentów z przewlekłą wodnistą biegunką po przebytej cholecystektomii oraz ocena odpowiedzi pacjentów na cholestryminę. Ponadto przeprowadzono retrospektywną obserwację pacjentów z przewlekłą wodnistą biegunką po wcześniejszej cholecystektomii, u których przeprowadzono test SeHCAT. Populację z badania włączono do przeprowadzonej metaanalizy.</p> <p>Przeszukane bazy: Medline, EMBASE i odniesienia bibliograficzne w odnalezionych publikacjach – do stycznia 2018 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których oceniano częstość występowania biegunki chologennej u pacjentów po cholecystektomii i z przewlekłą, wodnistą biegunką oraz u których oceniano odpowiedź na cholestryminę po stwierdzeniu obecności biegunki chologennej. • Odrzucono badania w językach inny niż angielski i hiszpański oraz badania, w których nie uwzględniono grupy pacjentów po cholecystektomii i badań, w których nie oceniono obecności biegunki żółciowej z zastosowaniem testu SeHCAT lub wykorzystano inne wartości odcięcia dla wyników niż <10% i <15%. <p>Włączone badania dot. cholestryminy: Do przeglądu włączono 8 badań oraz wyniki obserwacji własnych (łącznie dotyczące 361 pacjentów po cholecystektomii). Odpowiedź na cholestryminę oceniono w 5 badaniach (166 osób):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sciarretta 1992 • Fernandez-Bañares 2001 • Borghede 2011 • Orekoya 2015 • Ruiz-Campos 2019 (badanie własne) – porównanie populacji z idiopatyczną biegunką chologenną oraz z biegunką chologenną występującą po cholecystektomii (do badania włączano pacjentów z przewlekłą, wodnistą biegunką (3 lub więcej wodnistych stolców dziennie przez przynajmniej 4 następujące po sobie tygodnie), u których w okresie 10 lat (2003-2013) wykonano badanie SeHCAT) 																					
<p>Odsetek odpowiedzi na cholestryminę w pojedynczych badaniach</p>																						
<ul style="list-style-type: none"> • Sciarretta 1992 (SeHCAT <10%) – odpowiedź na leczenie: 92% (23/25) • Fernandez- Bañares 2001 (SeHCAT <10%) – odpowiedź na leczenie: 100% (9/9) • Borghede 2011 (SeHCAT <15%) – odpowiedź na leczenie: 71% (21/31) • Orekoya 2015 (SeHCAT <15%) – odpowiedź na leczenie: 52% (11/21) • Ruiz-Campos 2019 (SeHCAT <10%) – odpowiedź na leczenie: 75% (30/40) 																						
<p>Metaanaliza</p>																						
<p>W 5 badaniach (166 osób) oceniono skuteczność stosowania cholestryminy u pacjentów z biegunką chologenną. Metaanaliza badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi (ang. response rate, RR) na leczenie cholestryminą wynosi RR= 79% (95% CI: 63%; 91%) ($I^2=73%$) (istotna heterogeniczność). Po wyłączeniu badań, w których jako kryterium rozpoznania biegunki chologennej przyjęto wynik SeHCAT < 15%, połączony odsetek odpowiedzi wyniósł 84% (95% CI: 69%, 94%) – przy istotnej heterogeniczności ($I^2=63%$). Szczegóły prezentuje rysunek poniżej.</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Prev (95% CI)</th> <th>% Weight</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sciarretta</td> <td>0.92 (0.77, 1.00)</td> <td>20.8</td> </tr> <tr> <td>Fernandez-Bañares</td> <td>1.00 (0.82, 1.00)</td> <td>14.4</td> </tr> <tr> <td>Borghede</td> <td>0.71 (0.54, 0.86)</td> <td>21.9</td> </tr> <tr> <td>Orekoya</td> <td>0.52 (0.31, 0.74)</td> <td>19.8</td> </tr> <tr> <td>Ruiz-Campos</td> <td>0.75 (0.60, 0.87)</td> <td>23.1</td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td>0.79 (0.63, 0.91)</td> <td>100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Q = 14.67, P = 0.01, I² = 73%</p>		Study	Prev (95% CI)	% Weight	Sciarretta	0.92 (0.77, 1.00)	20.8	Fernandez-Bañares	1.00 (0.82, 1.00)	14.4	Borghede	0.71 (0.54, 0.86)	21.9	Orekoya	0.52 (0.31, 0.74)	19.8	Ruiz-Campos	0.75 (0.60, 0.87)	23.1	Overall	0.79 (0.63, 0.91)	100.0
Study	Prev (95% CI)	% Weight																				
Sciarretta	0.92 (0.77, 1.00)	20.8																				
Fernandez-Bañares	1.00 (0.82, 1.00)	14.4																				
Borghede	0.71 (0.54, 0.86)	21.9																				
Orekoya	0.52 (0.31, 0.74)	19.8																				
Ruiz-Campos	0.75 (0.60, 0.87)	23.1																				
Overall	0.79 (0.63, 0.91)	100.0																				

Źródło	Metodyka
Wnioski	
Autorzy przeglądu wskazali, iż u 2/3 pacjentów po cholecystektomii występuje przewlekła biegunka chologenną. W tej grupie pacjentów odpowiedź na terapię cholestryaminą jest dobra. Obserwacje te mają przełożenie na rutynową praktykę oraz na wytyczne kliniczne.	
SeHCAT - kwas 23-seleno-25-homotaurocholowy	

Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących cholestryminy w leczeniu biegunek

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Biegunka przewlekła			
<p>Flores 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> General Electric Healthcare</p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe</p> <p>Pacjenci do badania włączani byli kolejno od maja 2016 do czerwca 2018 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cholestryamina (Efenzol, proszek, 3 g) – początkowo 3 g dziennie. Dawka leku była zwiększana o 3 g co 48 h aż do uzyskania dawki – 12 g dziennie. Redukcja dawki mogła nastąpić w przypadku zaparć lub zdarzeń niepożądanych. <p><u>Interwencja w diagnostyce:</u> U pacjentów przeprowadzono badanie stopnia wchłaniania kwasów żółciowych z użyciem ⁷⁵SeHCAT. Retencja kwasów tłuszczowych na poziomie 10% została uznana za wynik pozytywny. U pacjentów z pozytywnym wynikiem oceniono odpowiedź kliniczną na cholestryaminę.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 20 ± 4 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci (18-75 lat) z przewlekłą biegunką o nieznannej etiologii z cechami biegunki czynnościowej przewlekła biegunka definiowana jako obecność trzech lub więcej wypróżnień dziennie i/lub wypróżnienia o miękkiej lub płynnej konsystencji (typ 6 i 7 wg brylowskiej skali uformowania stolca) przez ponad 4 tyg., przy braku objawów alarmowych kolonoskopia i ezofagogastroduodenoskopia bez zmian makroskopowych wykluczenie limfocytozy śródnamionkowej i zaniku kosmków w biopsji dwunastnicy i mikroskopowego zapalenia okrężnicy w biopsji okrężnicy ujemny wyn k posiewu kału ujemny wynik badania mikroskopowego na obecność pasożytów w stolcu ujemny wynik serologiczny na obecność przeciwciał w kierunku zarażenia amebą brak obecności toksyny <i>Clostridium difficile</i> w kale pozytywny wynik ⁷⁵SeHCAT <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość (Hb <12g/dL) nieprawidłowy poziom TSH podwyższony poziom CRP celiakia – obecność przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) w klasie IgA oraz IgG lub obniżony poziom elastazy w kale cukrzyca pierwotny lub wtórny niedobór odporności choroba Alzheimera lub Parkinsona przebyta w przeszłości cholecystektomia lub resekcja jelita przyjmowanie w przeszłości leków wiążących kwasy żółciowe w świetle jelita podróż do krajów rozwijających się w ciągu ostatnich 6 mies. zapalenie jelita krętego o nieznannej etiologii w wywiadzie w trakcie diagnostyki przewlekłego zapalenia trzustki nadwrażliwość na ⁷⁵SeHCAT lub jego składniki <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> Łącznie u 38 pacjentów wykonano test ⁷⁵SeHCAT.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z wynikiem negatywnym – 18 Pacjenci z wynikiem pozytywnym – 20 – 3 nie wyraziło zgody na leczenie – <u>ostatecznie do terapii cholestryaminą zakwalifikowano 17 pacjentów</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako złagodzenie objawów biegunki tj.: obecność dwóch lub mniej uformowanych lub częściowo uformowanych stolców dziennie po rozpoczęciu leczenia
<p>Costa 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe (Włochy)</p> <p>Analizie poddano rekordy pacjentów przyjmowanych do kliniki gastroenterologii</p>	<p><u>Charakterystyka populacji:</u> Do badania włączono pacjentów z przewlekłą biegunką, których zakwalifikowano do dwóch grup ze względu na wpływ leczenia cholestryaminą na obecność objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z biegunką chologenną – wymagający terapii cholestryaminą do kontrolowania objawów po 6 mies. terapii 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako: całkowita ustąpienie biegunki, częściowa redukcja liczby

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i>	<p>Healthcare Policlinico San Matteo and the Istituto Clinici Scientifici Maugeri IRCCS we Włoszech pomiędzy czerwcem 2018 i kwietniem 2019 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cholestyramina (Bristol Myers Squibb) – dawka początkowa 4 - 8 g dziennie przez minimum 2 tyg., która następnie była miarczkowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawki 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z biegunką niechologenną – u których początkowo wystąpiła odpowiedź na cholestyramię, jednak po 6 mies. od zaprzestania stosowania cholestyraminy utrzymywało się u nich dobre samopoczucie <p>Pacjenci, którzy nie rozpoczęli terapii cholestyraminą lub przerwali leczenie po kilku dniach zostali wycofani z badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> Łącznie 139 pacjentów (76 kobiet i 63 mężczyzn).</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z biegunką chologenną – 39 Pacjenci z biegunkami o innej etiologii – 100 <p><u>Wiek pacjentów z biegunką chologenną:</u> 52 ± 19 lat</p>	<p>wyróżnień, umiarkowana poprawa konsystencji stolca w porównaniu z wartością wyjściową, brak poprawy klinicznej – oporna na leczenie biegunki</p>

SeHCAT - kwas 23-selena-25-homotaurocholowy

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych

Flores 2021 – badanie prospektywne

U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki przy dziennej dawce cholestyraminy na poziomie 6 g (mediana). U 10 (59%) pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. 2 pacjentów wycofało się z badania: 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, a 1 został utracony z okresu obserwacji.

W zakresie bezpieczeństwa 7 z 17 (41%) pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaparcia (4 pacjentów). U 1 z pacjentów zaraportowano ból w dole brzucha, a u 2 pacjentów przelewanie, 2 pacjentów zgłosiło niską tolerancję leku z powodu piaszczystego posmaku. Żadne ze zdarzeń nie zostało zakwalifikowane jako ciężkie.

Costa 2021 – badanie retrospektywne

Spośród 139 pacjentów u 39 (18 kobiet i 21 mężczyzn) wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies. U 32 pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 7 osób odpowiedź częściową. Autorzy badania wskazali, iż obecność odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wskazuje na rozpoznanie biegunki chologennej u tych pacjentów.

U analizowanych pacjentów występowała biegunka chologenna związana z zabiegiem cholcystektomii (biegunka chologenna 3 typu) (19 pacjentów), biegunka idiopatyczna (biegunka chologenna typu 2) (18 pacjentów) i typu 1 (zaburzenia reabsorpcji kwasów żółciowych w końcowym odcinku jelita krętego będące wynikiem resekcji części jelita lub choroby Leśniowskiego-Crohna) (2 pacjentów).

Pacjenci z biegunką chologenną zostali poddani obserwacji przez okres 11 mies. (mediana, IQR: 10, 14). U 14 (35,9%) pacjentów w tym okresie podawano cholestyraminę w razie zaistnienia takiej potrzeby, natomiast 25 (64,1%) pacjentów wymagało ciągłego podawania leku. Prowadzenie przewlekłej terapii było konieczne przede wszystkim u pacjentów z 1 i 3 typem biegunki chologennej.

U żadnego pacjenta z analizowanych grup nie wystąpiły komplikacje związane ze stosowanym leczeniem.

3.3 Choroba Hirschsprunga

3.3.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia choroby Hirschsprunga z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W 2017 r. zidentyfikowano opis przypadku Lloyd 1978, w którym podawanie noworodkowi z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprunga cholestyraminy wpłynęło na redukcję objętości kału i poprawę stężenia prostaglandyn.

3.4 Choroba Leśniowskiego-Crohna

3.4.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 obserwacyjne badanie przekrojowe, którego celem była analiza użyteczności ⁷⁵SeHCAT u pacjentów z chorobą Crohna, chroniczną biegunką i podejrzeniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, a także ustalenie związku pomiędzy występowaniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, klinicznymi objawami choroby Crohna, a lokalizacją resekcji (resekcja jelita krętego, kolektomia, itp.).

W 2017 r. nie odnaleziono badań spełniających kryteriów włączenia do przeglądu w zakresie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Tabela 11. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących cholestyraminy w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p>Mena-Bares 2019</p> <p><u>Źródło</u> <i>finansowania:</i> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> obserwacyjne badanie przekrojowe</p> <p><u>Cel badania:</u> analiza użyteczności badania z zastosowaniem ⁷⁵SeHCAT u pacjentów z chorobą Crohna, chroniczną biegunką i podejrzeniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Dodatkowo celem badania było ustalenie związku pomiędzy występowaniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych, klinicznych objawów choroby Crohna, a lokalizacją operacji (resekcja jelita krętego, kolektomia, itp.) u pacjentów włączonych do badania</p> <p><u>Interwencja w diagnostyce:</u> ⁷⁵SeHCAT podawany w kapsułkach doustnych o aktywności 0,37 MBq. Pacjenci pozostawali na czczo przed podaniem kapsułki oraz na 3-4 godziny po przyjęciu. Retencja kwasów tłuszczowych na poziomie 10% została uznana za wynik pozytywny</p> <p><u>Interwencja w leczeniu:</u> cholestyramina w dawce 3g/12-24 h i 4g/24 h</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Do badania włączono pacjentów skierowanych do <i>Nuclear Medicine Clinical Management Unit</i> w okresie od sierpnia 2015 do września 2017 z chorobą Crohna i zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych. Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych występowały u 97,4% pacjentów (38 z 39). Poważne zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych występowało u 92,1% pacjentów (n=36/39), a u 7,9% pacjentów (n=3) występowało umiarkowane zaburzenie.</p> <p>Pacjentów podzielono na dwie grupy (N=39):</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej operowanych – 84,6% pacjentów (n=33) – wszyscy z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych wcześniej nieoperowanych (n=6) – 5 pacjentów z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych <p><u>Liczba pacjentów:</u> 39 (19 kobiet i 20 mężczyzn), w tym 38 z zaburzeniami wchłaniania kwasów żółciowych.</p> <p>Leczenie lekami wiążącymi kwasy żółciowe wdrożono u 33 pacjentów. U 5 pacjentów nie wdrożono leczenia z powodu nagłego uaktywnienia choroby po zdiagnozowaniu zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> 44 lata (zakres 21-62)</p> <p><u>Mediana trwania choroby:</u> 13 lat (zakres 2-31)</p> <p><u>Mediana czasu od diagnozy choroby do resekcji:</u> 9 lat (zakres: 1-23)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Redukcja liczby stolców – leczenie cholestyraminą uznano za skuteczne w momencie redukcji liczby dziennych stolców o co najmniej 50% w porównaniu do liczby dziennych stolców sprzed diagnozy zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych

Skuteczność

- Korzystną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 21 z 33 pacjentów (63,6%) leczonych cholestyraminą.
- Mediana dziennej liczby stolców uległa zmniejszeniu z 6 przed podaniem leczenia, do 3 (zakres 1-10) po podaniu leczenia.
- U 12 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. U 4 z nich rozpoczęto leczenie kolesewelamem lub kolestypolem (odpowiedź na leczenie uzyskało 3 pacjentów). W przypadku 8 pacjentów nie podano żadnego innego leku wiążącego kwasy żółciowe z powodu odmowy pacjenta.
- Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem wchłaniania wyniósł 50%, a u pacjentów z ciężkim zaburzeniem 74,2%. Nie wykazano związku pomiędzy odpowiedzią na leczenie,

a stopniem zaawansowania zaburzenia ($p=0,824$). Autorzy badania nie wskazali czy analizie poddano jedynie skuteczność leczenia cholestyraminą, czy wszystkim zastosowanym w badaniu lekami.

Analiza bezpieczeństwa:

- Działania niepożądane cholestyraminy wystąpiły u 10 pacjentów (30,3%) i głównie dotyczyły nietolerancji układu pokarmowego.
- Nietolerancja leczenia cholestyraminą wystąpiła u 23,7% na 36,4% pacjentów, którzy nie osiągnęli korzyści z leczenia cholestyraminą.

3.5 Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

3.5.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę. Jednakże należy wskazać, iż w badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita przed leczeniem cholestyraminą. Charakterystykę oraz wyniki powyższego badania przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

W 2017 r. zidentyfikowano kohortowe badanie Jacobsen 1985, w który podawano cholestyraminę w postaci tabletek (postać niezgodna ze wskazanymi w zleceniu) pacjentom po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Crohna. W badaniu zaobserwowano m.in. redukcję częstości wypróżnień oraz masy stolca.

3.6 Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

3.6.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W 2017 r. odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Sando 2015), do którego włączono 1 RCT porównujący skuteczność cholestyraminy względem placebo w zakresie obniżenia śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca. Wyniki wykazały, że stosowanie 24 g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lata obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie, $p<0,001$). Nie podano danych na temat bezpieczeństwa cholestyraminy.

3.7 Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

3.7.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 opis przypadku kobiety, u której po porodzie rozwinęła się pierwotna żółciowa marskość wątroby/ pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, u której zastosowano leczenie cholestyraminą.

W 2017 r. nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 12. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy opisów przypadków dot. cholestyraminy w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby

Badanie	Opis pacjentki	Wyniki
<p>Chahal 2020</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>27 letnia kobieta z wysypką i żółtaczką w 20 tygodniu czwartej ciąży.</p> <p>W trzeciej ciąży zdiagnozowano u pacjentki wewnątrzwątrobową cholestazę ciążową. Poza powyższym brak historii chorób autoimmunologicznych. W rodzinie (krewni II stopnia) występowała historia pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC, ang. primary biliary cholangitis).</p> <p>W 20 tygodniu ciąży stężenie bilirubiny wynosiło 103 µmol/L, poziom fosfatazy alkalicznej 371 IU/L, poziom gamma-glutamylotransferazy (GGT) 14 IU/L, poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) 34 IU/L, test na obecność przeciwciał przeciwjadrowych oraz przeciwciał przeciwmitochondrialnych negatywny. Podczas ciąży uzyskano odpowiedź na leczenie ursodiolem i cholestyraminą. Pacjentka urodziła w 33 tygodniu ciąży, a wkrótce po tym odstawiła leki z uwagi na ustąpienie objawów.</p> <p>Świad rozwinął się 4 miesiące po porodzie, a wyniki bilirubiny wyniosły 6 µmol/L, ALP 272 IU/L, GGT 153 IU/L, ALT 204 IU/L. Jako przyczynę żółtaczki wykluczono doustne środki antykoncepcyjne. Pacjentka nie stosowała innych leków hepatotoksycznych, a inne etiologie chorób wątroby zostały wykluczone na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych. Serologia wirusowa była ujemna. Wyniki USG brzucha nie odbiegały od normy. Biopsja wątroby wykazała odczyn zapalny, limfocyty śródnapłonkowe i umiarkowane zwłóknienie. Przebarwienia od alfa-1-antytrypsyny, żelazo i miedź były ujemne. U pacjentki postawiono rozpoznanie pierwotnej żółciowej marskości wątroby.</p>	<p>Występujące objawy mają charakter przewlekły są odporne na leczenie ursodiolem, cholestyraminą i ryfampicyną w czasie obserwacji powyżej 12 miesięcy. Wyniki bilirubiny wyniosły 4 µmol/L, ALP 174 IU/L, GGT 72 IU/L, ALT 60 IU/L.</p>

3.8 Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

3.8.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Zarówno obecnie, jak i w 2017 r. w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy w zakresie leczenia marskości wątroby wywołanej zakażeniem wirusem HCV z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

3.9 Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

3.9.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. również nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.10 Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

3.10.1 Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne (Walker 2020, Patel 2019) oraz dwa opisy przypadków (Fritzsche 2020, Ahmadi 2020).

Należy zauważyć, iż do przeglądu Walker 2020 włączono badanie Kondrackiene 2005, dotyczące kobiet chorych na cholestazę ciężarnych, które zostało również uwzględnione w analizie z 2018 r.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano również badanie obserwacyjne Datta 1966 dotyczące pacjentów cierpiących na świąd z powodu przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej.

Charakterystykę oraz wyniki powyższych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych dot. cholestyraminy w leczeniu świądu skóry

Źródło	Metodyka
Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym	
<p>Patel 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikt interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: Ocena konwencjonalnych strategii leczenia, aktualnej wiedzy o patofizjologii i roli nowych terapii, w kontekście świądu skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym (świąd cholestatyczny).</p> <p>Przeszukane bazy: EMBASE, PubMed, Ovid MEDLINE i Cochrane</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie stosowane w świądzie skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby • randomizowane badania kliniczne, obserwacyjne badania kohortowe, serie przypadków z udziałem wielu pacjentów <p>Włączone badania dot. cholestyraminy: Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne, w których stosowano cholestyraminę (Duncan 1984 i Di Padova 1984). W badaniu Duncan 1984 stosowano cholestyraminę w dawce 4 g dwa razy dziennie, a w badaniu Di Padova 1984 w dawce 3 g trzy razy dziennie. Autorzy przeglądu Patel 2019 powołują się również na wyniki innych badań, których dane nie zostały szczegółowo przedstawione w publikacji.</p>
<p>W badaniu Duncan 1984 wykazano, iż średni skumulowany wynik dla świądu był statystycznie istotnie niższy w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo (12,9 vs 20,3, p<0,05).</p> <p>W badaniu Di Padova 1984 wykazano statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia świądu w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo (p<0,01).</p> <p>Autorzy publikacji Patel 2019 podali, że cholestyramina jest terapią pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego. Cholestyramina jest żywicą anionowymienną, łagodząca objawy poprzez wiązanie i sekwestrację ogólnoustrojowych soli żółciowych. Różne serie przypadków i badania randomizowane wykazały, że cholestyramina jest skuteczna w istotnej redukcji objawów świądu i poziomu kwasów żółciowych w surowicy, a 75% pacjentów zgłaszało złagodzenie objawów (Oster 1965, Duncan 1984, Di Padova 1984). Jednakże metaanaliza badań randomizowanych wykazała, że dane są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności cholestyraminy (Tandon 2007). Istnieją również sprzeczne dane co do tego, czy kwasy żółciowe są czynnikiem etiologicznym świądu u tych pacjentów. Niemniej, cholestyramina jest nadal uważana za lek pierwszego rzutu w leczeniu świądu skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym. Działania niepożądane cholestyraminy obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, biegunka i wzdęcia (Duncan 1984, Pusi 2005, Hegade 2016).</p>	
Cholestaza ciążowa	
<p>Walker 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The University of Adelaide, (Australia), University of Nottingham (UK), National Institute for Health Research (UK), Australian Federal Department of Health (Australia), National Health and Medical Research Council (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktów interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury</p> <p>Cel opracowania: Ocena skutków leczenia farmakologicznego kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych na matkę, płód i wyniki uzyskiwane u noworodka.</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Pregnancy i Pregnancy and Childbirth's Trials Register, ClinicalTrials.gov, the WHO International Clinical Trials Registry Platform – druga aktualizacja przeglądu z 2011 r. (pierwsza aktualizacja w 2013 r.)</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne (również badania opublikowane w formie abstraktów), w których porównywano dowolny lek z placebo, brakiem leczenia, lub dwie technologie lekowe między sobą u kobiet z rozpoznaniem wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych. <p>Włączone badania dot. cholestyraminy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kondrackiene 2005 – RCT – kwas ursodeoksycholowy (UDCA) vs cholestyramina
<p>Do badania Kondrackiene 2005 włączono 84 kobiety (po 42 w grupie UDCA i cholestyraminy).</p> <p>Wyniki porównania UDCA vs cholestyraminą w zakresie redukcji świądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • >50% redukcja w wyniku uzyskiwanym w kwestionariuszu dla świądu po 14 dniach – RR = 3,50 (95% CI: 1,81, 6,77) <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane – RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,65) <p>Wnioski</p>	

Źródło	Metodyka
Autorzy przeglądu we wnioskach wskazali, że brak jest wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność cholestryraminy w leczeniu kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarych.	

Tabela 14. Charakterystyka i wyniki włączonych do analizy opisów przypadków dot. cholestryraminy w leczeniu świądu skóry

Badanie	Charakterystyka pacjenta	Interwencja	Wyniki
Fritzsche 2020 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	77-letnia kobieta rasy białej z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsiałym rakiem piersi hormonozależnym (HR+), stosująca egzemestan jako terapię adjuwantową, u której po 4 tygodniach pojawiły się: świąd i biegunka. 6 tygodni od wystąpienia powyższych objawów stwierdzono podwyższony poziom transaminaz stopnia 2 oraz hiperbilirubinemię stopnia 1.	Po pojawieniu się świądu i biegunki w wyniku adjuwantowej terapii egzemestaniem zastosowano cholestryraminę przyjmowaną codziennie oraz loperamid przyjmowany w razie konieczności. Po 6 tygodniach powyższej terapii stwierdzono cholestatyczne nieprawidłowości wątroby i odstawiono egzemestan.	Zastosowanie cholestryraminy i loperamidu w trakcie adjuwantowej terapii egzemestaniem przez 6 tygodni nie spowodowało ustąpienia objawów. Nieprawidłowości laboratoryjne oraz powyższe objawy ustąpiły 4 tygodnie po przerwaniu adjuwantowej terapii egzemestaniem. U pacjentki zastosowano ponownie egzemestan w momencie wznowy raka piersi i w oczekiwaniu na palbocyklib. Po 3 tygodniach terapii stwierdzono świąd i biegunkę, poziom transaminaz stopnia 2 oraz hiperbilirubinemię stopnia 1. Odstawiono egzemestan i rozpoczęto terapię cholestryraminą. Powyższe nieprawidłowości laboratoryjne ustąpiły po tygodniu i włączono anastrozol. Pacjentka przerwała terapię cholestryraminą, a wyniki testów wątrobowych powróciły do wartości wyjściowych i pozostały w normalnych granicach podczas przyjmowania anastrozolu.
Ahmadi 2020 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	39-letni mężczyzna, u którego wystąpił świąd o bardzo dużym nasileniu, nudności i żółtaczka po iniekcji sterydów anabolicznych zakupionych na „czarnym rynku”. Pacjent nie przechodził w przeszłości choroby wątroby ani nie stwierdzono u niego czynników ryzyka wirusowego zapalenia wątroby. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem kupionym na „czarnym rynku”.	Zastosowano cholestryraminę oraz naltreksonu przez 1 tydzień. Następnie odstawiono wszystkie leki i włączono ryfampicynę	Zastosowanie cholestryraminy i naltreksonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestryraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii. Świąd ustąpił po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny, a czynność wątroby i nerek uległa szybkiej poprawie i normalizacji w ciągu 5 miesięcy.

HR – ang. hormone receptor

3.11 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Poniższe informacje pochodzą z ChPL produktu Questran oraz Questran Light dostępnych na stronie <https://www.medicines.org.uk> oraz ChPL produktu Questran dostępnego na rynku irlandzkim.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Działanie niepożądane występujące:

- bardzo często: zaparcia (czynniki predysponujące do wystąpienia tych dolegliwości to duża dawka i wiek powyżej 60 lat. Większość przypadków zaparc była łagodna, przemijająca i kontrolowana konwencjonalną terapią. Niektórzy pacjenci wymagali tymczasowego zmniejszenia dawki lub przerwania terapii);

- niezbyt często:
 - tendencje do krwawień z powodu hipoprotrombinemii (niedobór witaminy K), a także niedobór witaminy A (ślepotą nocną była obserwowana rzadko) i niedobór witaminy D;
 - anoreksja, kwasica hiperchloremiczna u dzieci;
 - dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka, zgaga, niestrawność i biegunka tłuszczowa;
 - wysypka i podrażnienie skóry, języka i okolic odbytu;
 - osteoporoza;
- rzadko:
 - zgłoszenia niedrożności jelit otrzymano po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym zgonów u dzieci;
 - zaburzenia smaku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- U dzieci z rodzinną hipercholesterolemią odnotowano zmniejszenie stężenia kwasu foliowego w surowicy. W takich przypadkach należy rozważyć suplementację kwasem foliowym.
- Ponieważ Questran może zaburzać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, dieta może wymagać suplementacji witaminami A, D i K podczas długotrwałego stosowania dużych dawek.
- Przewlekłe stosowanie preparatu Questran może wiązać się ze zwiększoną skłonnością do krwawień z powodu hipoprotrombinemii związanej z niedoborem witaminy K. Zwykle zaburzenie ustępuje szybko po podaniu pozajelitowym witaminy K. Nawrotom można zapobiec przez doustne podawanie witaminy K.
- Istnieje możliwość, że długotrwałe stosowanie cholestyraminy w dużych dawkach może wywołać kwasicę hiperchloremiczną. Dotyczy to zwłaszcza młodszych i mniejszych pacjentów, u których względna dawka może być wyższa.

3.12 Podsumowanie

Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019, prospektywne badanie obserwacyjne Flores 2021 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne Costa 2021.

W przeglądzie Ruiz-Campos 2019 uwzględniono 5 badań obserwacyjnych, w których oceniono odpowiedź na leczenie cholestyraminą u pacjentów z biegunką chologenną po cholecystektomii. Łącznie w powyższych badaniach wzięło udział 166 osób. Metaanaliza powyższych badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wynosi 79% (95% CI: 63%; 91%) ($I^2=73%$) (istotna heterogeniczność). Po wyłączeniu badań, w których jako kryterium rozpoznania biegunki chologennej przyjęto wynik SeHCAT < 15%, połączony odsetek odpowiedzi wyniósł 84% (95% CI: 69%, 94%) – przy istotnej heterogeniczności ($I^2=63%$).

W badaniu Flores 2021 terapię cholestyraminą otrzymało 17 pacjentów z biegunką chologenną (pozytywny wynik testu $^{75}\text{SeHCAT}$, retencja kwasów żółciowych na poziomie 10%). U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki, u 10 (59%) pacjentów nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Siedmiu pacjentów (41%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie (4 pacjentów). Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Costa 2021 wzięło udział 139 pacjentów z przewlekłą biegunką. U 39 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies., w tym u 32 (82%) pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 7 (18%) osób odpowiedź częściową. Autorzy badania wskazali, iż obecność odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wskazuje na rozpoznanie biegunki chologennej. Wśród powyższych 39 pacjentów biegunka chologenna była związana z zabiegiem cholecystektomii (19 pacjentów), występowała idiopatycznie (18 pacjentów) i była związana z zaburzeniami reabsorpcji kwasów żółciowych w końcowym odcinku jelita krętego wynikającymi z resekcji części jelita lub choroby Leśniowskiego-Crohna (2 pacjentów). U żadnego pacjenta nie wystąpiły komplikacje związane z leczeniem cholestyraminą.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano wyniki przeglądu Torbicki 2015, w którym zaznaczono, że mimo zaobserwowanej poprawy objawów, w populacji pacjentów z poinfekcyjnym zespołem jelita nadwrażliwego konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, aby móc jednoznacznie wnioskować o skuteczności zastosowania cholestyraminy w tym schorzeniu. Przedstawiono również wyniki badania Fernandez-Banares 2015, w którym wykazano statystycznie istotną (IS) przewagę cholestyraminy nad hydroksypropylocelulozą w zakresie zmniejszenia średniej liczby wodnistych stolców na dzień oraz poprawy wyniku ogólnego GIQLI (kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego) w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Nie wykazano jednak IS różnicy w zakresie remisji biegunki w 8 tygodniu terapii.

Choroba Hirschsprunga

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia choroby Hirschsprunga z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano przypadek noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprunga (publikacja Lloyd 1978), u którego podawanie cholestyraminy wpłynęło na redukcję objętości kału i poprawę stężenia prostaglandyn (wysoka aktywność prostaglandyny jest związana z chorobą Hirschsprunga).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono obserwacyjne badanie przekrojowe Mena-Bares 2019, w którym analizowano wyniki leczenia cholestyraminą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i podejrzeniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Łącznie do badania włączono 39 osób, w tym terapię cholestyraminą otrzymało 33 pacjentów. Korzystną odpowiedź na leczenie cholestyraminą stwierdzono u 21 pacjentów (63,6%). Mediana dziennej liczby stolców przed podaniem leczenia wynosiła 6, podczas gdy po podaniu leczenia mediana wyniosła 3 (zakres 1-10). Działania niepożądane po zastosowaniu cholestyraminy wystąpiły u 10 pacjentów (30,3%) i wiązały się głównie z nietolerancją pokarmową.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę. Jednakże należy wskazać, iż w badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita, w tym 88% resekcji jelita krętego, przed leczeniem cholestyraminą.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 odnaleziono kohortowe badanie Jacobsen 1985, w który podawano cholestyraminę w postaci tabletek (postać niezgodna ze wskazanymi w zleceniu) pacjentom po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna. W badaniu zaobserwowano m.in. redukcję częstości wypróżnień oraz masy stolca.

Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 odnaleziono przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono 1 RCT porównujący skuteczność cholestyraminy względem placebo w zakresie obniżenia śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca. Wyniki wykazały, że stosowanie 24 g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lata obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie, $p < 0,001$).

Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono opis przypadku kobiety w ciąży z cholestazą ciążową, u której po porodzie rozwinęła się pierwotna żółciowa marskość wątroby (Chahal 2020). U pacjentki zastosowano terapię ursodiolem, cholestyraminą i ryfampicyną, które po okresie obserwacji ponad 12 miesięcy nie spowodowały obniżenia poziomu bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy oraz aminotransferazy alaninowej we krwi.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby.

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia wtórnej marskości wątroby z cechami cholestazy, będącej następstwem zakażenia wirusem HCV, z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 również nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 również nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria.

Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Walker 2020, Patel 2019) oraz dwa opisy przypadków (Fritzsche 2020, Ahmadi 2020).

Do przeglądu Walker 2020 włączono jedno randomizowane badanie kliniczne, w ramach którego porównano kwas ursodeoksycholowy (UDCA) z cholestyraminą w leczeniu kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych Kondrackiene 2005. Do badania Kondrackiene 2005 włączono 84 kobiety (po 42 kobiety w grupie). W powyższym badaniu wykazano IS przewagę UDCA w porównaniu z cholestyraminą w zakresie uzyskiwania 50% redukcji wyniku w kwestionariuszu dla świądu po 14 dniach (RR=3,50; 95% CI: 1,81, 6,77). Wykazano również, że terapia UDCA wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia cholestyraminą (RR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,65).

W przeglądzie Patel 2019 opisano wyniki dwóch badań RCT (Duncan 1984 i Di Padova 1984), dotyczących świądu skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby. W badaniu Duncan 1984 wykazano, iż średni skumulowany wynik dla świądu był statystycznie istotnie niższy w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo (12,9 vs 20,3, $p < 0,05$). Również w badaniu Di Padova 1984 wykazano statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia świądu w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,01$). Autorzy publikacji Patel 2019 podali, że różne serie przypadków i badania randomizowane wykazały, że cholestyramina jest skuteczna w istotnej redukcji objawów świądu i poziomu kwasów żółciowych w surowicy (75% pacjentów zgłaszało złagodzenie objawów). Jednakże metaanaliza badań randomizowanych wykazała, że dane są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności cholestyraminy. Działania niepożądane cholestyraminy obejmują objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, biegunka i wzdęcia.

W publikacji Fritzsche 2020 opisano przypadek kobiety z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsiałym rakiem piersi hormonozależnym, u której podczas adjuwantowej terapii egzemestanem pojawiły się świąd i biegunka, w leczeniu których zastosowano cholestyraminę oraz loperamid. Terapia powyższymi lekami nie spowodowała ustąpienia biegunki i świądu, natomiast stwierdzono cholestatyczne nieprawidłowości wątroby i odstawiono egzemestan, co skutkowało ustąpieniem powyższych objawów. U pacjentki zastosowano ponownie egzemestan w momencie wznowy raka piersi. Ponownie wystąpił świąd i biegunka, poziom transaminaz stopnia 2. oraz hiperbilirubinemia stopnia 1. Odstawiono egzemestan i rozpoczęto terapię cholestyraminą. Powyższe nieprawidłowości laboratoryjne ustąpiły po tygodniu i włączono anastrozol. Pacjentka przerwała terapię cholestyraminą, a wyniki testów wątrobowych powróciły do wartości wyjściowych i pozostały w normalnych granicach podczas przyjmowania anastrozolu.

W publikacji Ahmadi 2020 opisano przypadek mężczyzny, u którego wystąpił świąd o bardzo dużym nasileniu, nudności i żółtaczka po iniekcji sterydów anabolicznych zakupionych na „czarnym rynku”. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem. Zastosowanie u chorego cholestyraminy i naltrekosonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano wyniki przytoczonego powyżej badania Kondrackiene 2005 oraz wyniki serii przypadków Datta 1966. W publikacji Datta 1966 przedstawiono wyniki 27 pacjentów cierpiących na świąd z powodu przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej leczonych cholestyraminą. Stwierdzono efektywność cholestyraminy w łagodzeniu świądu, aczkolwiek zaznaczono, że długotrwały efekt terapii jest trudny do oszacowania ze względu na spontaniczne remisje w końcowej fazie choroby.

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących skuteczności cholestyraminy we wszystkich wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4311.12.2017 w 2017 r. Dodatkowo większość doniesień stanowi prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

5 Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.12.2017 (nr zlecenia w BIP 189/2017).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ocenianą technologię stanowi cholestyramina zawarta w produktach: Vasosan S, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Vasosan P, granulat 0,74 g/g (saszetki 5,4 g; puszcza 400 g); Quantalan, proszek, saszetki 4 g; Questran, proszek, saszetki 4 g; Questran light, proszek, saszetki 4 g; Colestyramin-Ratiopharm, proszek, saszetki 4 g; Lipocol, tabletki do żucia 2 g.

Oceniane wskazania stanowią:

1. biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego;
2. choroba Hirschsprunga;
3. choroba Leśniowskiego-Crohna;
4. ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
5. dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia;
6. pierwotna żółciowa marskość wątroby;
7. wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV;
8. pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
9. postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa;
10. świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Warto wskazać, że na podstawie opracowania nr OT.4311.12.2017 Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r. dla produktów: Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszcza 400g), Vasosan P, Quantalan, Questran, Questran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) we wszystkich powyższych wskazaniach, z wyjątkiem wskazania dyslipidemia w tym: hiperlipidemia mieszana (dla wskazania dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia rekomendacja była pozytywna). Ponadto Rada uznała za niezasadne wydawanie zgody na refundację leków Vasosan S (granulat 0,74 g/g, 50 saszetek) oraz Lipocol (tabletki do żucia 2 g).

Ponadto Rada Przejrzystości wskazała, że zasadne jest sprowadzanie cholestyraminy z zagranicy, w ramach importu docelowego, w poniższych wskazaniach, niezależnie od choroby podstawowej:

- przewlekła biegunka chologenna,
- świąd skóry w cholestazie wewnątrzwątrobowej,
- hipercholesterolemia u osób, które nie mogą przyjmować statyn.

Natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. w sprawie wydania zgód na refundację wszystkich powyższych produktów leczniczych zawierających cholestyraminę we wszystkich wskazaniach, z wyjątkiem dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej – w przypadkach, w których występuje podwyższony poziom stężenia trójglicerydów.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 2 marca 2021 r. (aktualizacja 13-14 marca 2021 r.), w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2018

r. (OT.4311.12.2017, BIP 189/2017). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.12.2017.

Biegunka przewlekła

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: CAG 2020 dotyczące biegunki chologennej i BSG 2019 dotyczące postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych.

W wytycznych CAG 2020 rekomendowano stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej oraz wskazano, że cholestyramina jest preferowana jako terapia początkowa nad innymi substancjami wiążącymi kwasy żółciowe. Natomiast w wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Z kolei w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

Choroba Hirschsprunga

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje wytycznych klinicznych: ERNICA 2020 oraz APSA 2019 dotyczących postępowania w przypadku zaburzeń pooperacyjnych u dzieci z chorobą Hirschsprunga. Jednakże w powyższych wytycznych nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe opublikowane po dacie wyszukiwania w raporcie OT.4311.12.2017.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji, z czego tylko jedna odnosiła się do zastosowania cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna, ESPEN 2020. W wytycznych wskazano, że w chorobie Leśniowskiego-Crohna najczęstszymi przyczynami złego wchłaniania kwasów żółciowych są resekcja jelita krętego i zapalenie końcowego odcinka jelita krętego. Konsekwencjami powyższego może być biegunka osmotyczna i zaburzenia wchłaniania (w przypadku ciężkich zaburzeń wchłaniania kwasów żółciowych). W łagodnych przypadkach biegunkę chologenną można leczyć za pomocą sekwestrantów kwasów żółciowych, takich jak cholestyramina. Jednakże w ciężkich przypadkach zaburzonego wchłaniania kwasów żółciowych, w wyniku leczenia cholestyraminą może dojść do nasilenia biegunki tłuszczowej.

Do terapii pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna odnoszą się również wytyczne dotyczące terapii biegunek tj. BSG 2019 oraz CAG 2020. W wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Natomiast w wytycznych CAG 2020 nie zalecano stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje wytycznych klinicznych (BSG/ACGBI/PHE 2019, ESPEN 2018) opisujące zasady postępowania w zespole krótkiego jelita, jednak w żadnym z nich nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy.

Do zastosowania cholestyraminy w przypadku resekcji części jelita cienkiego odniesiono się w wytycznych CAG 2020 i BSG 2019 dotyczących kolejno leczenia biegunki chologennej i postępowania w zapalnej chorobie jelit u dorosłych. Szczegóły omówiono powyżej.

Dyslipidemia

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących zaleceń w leczeniu dyslipidemii, jednak tylko w europejskich wytycznych odniesiono się do zastosowania cholestyraminy (ESC/EAS 2019). Wytyczne te wskazują, że obok statyn zaleca się również cholestyraminę, której skuteczność potwierdziły badania, wskazujące, że maksymalna dawka cholestyraminy obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL-C. Wytyczne alternatywnie zalecają inne substancje wiążące kwasy żółciowe takie jak kolestypol czy kolesewelam, które można stosować w terapii skojarzonej ze statynami.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje postępowania w leczeniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych BSG 2018, AASLD 2018 i ACG/CDLF 2019. Odnalezione wytyczne jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Jako terapie alternatywne dla cholestyraminy wytyczne wymieniają kolestypol i kolesewelam. Wytyczne BSG

2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestyraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2017 r. zidentyfikowano wytyczne EASL 2017, które jako postępowanie w pierwotnej żółciowej marskości wątroby rekomendują: kwas ursodeoksycholowy (UDCA), kwas obetycholowy, kwas ursodeoksycholowy w skojarzeniu z budezonidem oraz leki przeciwświądowe (cholestyramina).

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania w leczeniu wirusowych zapaleń wątroby typu C, jednak żadne z nich, podobnie jak w 2017 r., nie odnosiły się do zastosowania cholestyraminy.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje dotyczące postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej, jednakże do zastosowania cholestyraminy odniesiono się w 2 z nich: PTG-E 2018 oraz Gunaydin 2018. W wytycznych Gunaydin 2018 cholestyramina wymieniana jest jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wśród innych zalecanych terapii wymieniono m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę.

W wytycznych PTG-E 2018 odniesiono się do leczenia świądu u osób z cholestatycznymi chorobami wątroby ogólnie, które opisano w ramach podrozdziału dotyczącego zaleceń w leczeniu świądu.

Świąd skóry

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia świądu w przebiegu chorób wątroby: PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BSH 2019, BAD 2018 i BSG 2018.

W wytycznych PTG-E 2018 dotyczących postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą. W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że cholestyramina ma działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym (nie w pierwotnej marskości żółciowej). W wytycznych brazylijskich BSH 2019 rekomendowano cholestyraminę jako terapię I linii w leczeniu świądu w przebiegu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych i pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej pierwotna marskość wątroby, PBC, ang. primary biliary cirrhosis). Natomiast w wytycznych BAD 2018 dotyczących leczenia świądu uogólnionego u dorosłych bez współistniejącej dermatozy wskazano, że u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii. Również w wytycznych BSG 2018 wskazano, iż biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa, zaleca się, aby cholestyramina pozostała lekiem pierwszej linii leczenia świądu w chorobach wątroby.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniach 12-14 kwietnia 2021 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu MZ. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 29.12.2017 r., tj. włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania nr OT.4311.12.2017.

Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny Ruiz-Campos 2019, prospektywne badanie obserwacyjne Flores 2021 oraz retrospektywne badanie obserwacyjne Costa 2021.

W przeglądzie Ruiz-Campos 2019 uwzględniono 5 badań obserwacyjnych, w których oceniono odpowiedź na leczenie cholestyraminą u pacjentów z biegunką chologenną po cholecystektomii. Łącznie w powyższych badaniach wzięło udział 166 osób. Metaanaliza powyższych badań wykazała, iż odsetek odpowiedzi na leczenie cholestyraminą wynosi 79% ($I^2=73%$ – istotna heterogeniczność).

W badaniu Flores 2021 terapię cholestyraminą otrzymało 17 pacjentów z biegunką chologenną. U 6 pacjentów (35,3%) uzyskano kontrolę objawów biegunki. Siedmiu pacjentów (41%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie (4 pacjentów; 24%). Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Costa 2021 wzięło udział 139 pacjentów z przewlekłą biegunką. U 39 pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie cholestyraminą trwająca dłużej niż 6 mies. Autorzy badania uznali, iż obecność odpowiedzi

na leczenie cholestyraminą wskazuje na rozpoznanie biegunki chologennej. Wśród powyższych 39 pacjentów biegunka chologenna była związana z zabiegiem cholecystektomii (19 pacjentów), miała pochodzenie idiopatyczne (18 pacjentów) i wiązała się z zaburzeniami reabsorpcji kwasów żółciowych w końcowym odcinku jelita krętego wynikającymi z resekcji części jelita lub choroby Leśniowskiego-Crohna (2 pacjentów). U żadnego pacjenta nie wystąpiły komplikacje związane z leczeniem cholestyraminą.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących zastosowania cholestyraminy w leczeniu biegunki sekrecyjnej, biegunki w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz biegunki w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano wyniki przeglądu Torbicki 2015, dotyczącego terapii cholestyraminą poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego oraz badania Fernandez-Banares 2015 dotyczącego terapii cholestyraminą przewlekłej wodnistej biegunki.

Choroba Hirschsprunga

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia choroby Hirschsprunga z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Do raportu OT.4311.12.2017 włączono publikację Lloyd 1978, w której opisano przypadek noworodka z diagnozą zapalenia jelit w przebiegu choroby Hirschsprunga leczonego cholestyraminą.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono obserwacyjne badanie przekrojowe Mena-Bares 2019, dotyczące pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i podejrzeniem zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych. Terapię cholestyraminą otrzymało 33 pacjentów. Korzystną odpowiedź na leczenie cholestyraminą stwierdzono u 21 pacjentów (63,6%). Działania niepożądane po zastosowaniu cholestyraminy wystąpiły u 10 pacjentów (30,3%) i były głównie związane z nietolerancją pokarmową.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę. Jednakże należy wskazać, iż w badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej, dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita, w tym 88% resekcji jelita krętego, przed leczeniem cholestyraminą.

Do raportu OT.4311.12.2017 włączono kohortowe badanie Jacobsen 1985, w którym cholestyraminę stosowano u pacjentów po usunięciu fragmentu 40-150 cm jelita krętego z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna.

Dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W raporcie OT.4311.12.2017 opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono 1 RCT, w którym oceniano wpływ leczenia cholestyraminą na obniżenie śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Chahal 2020, w której opisano przypadek kobiety w ciąży z cholestazą ciążową, u której po porodzie rozwinęła się pierwotna żółciowa marskość wątroby. U pacjentki zastosowano terapię ursodiolem, cholestyraminą i ryfampicyną, które po okresie obserwacji ponad 12 miesięcy nie spowodowały obniżenia poziomu bilirubiny, fostatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy oraz aminotransferazy alaninowej we krwi.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 nie odnaleziono badań dotyczących terapii cholestyraminą pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby.

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia wtórnej marskości wątroby z cechami cholestazy, będącej następstwem zakażenia wirusem HCV, z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 również nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria.

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 również nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria.

Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Walker 2020, Patel 2019) oraz dwa opisy przypadków (Fritzsche 2020, Ahmadi 2020).

Do przeglądu Walker 2020 włączono 1 RCT, w ramach którego porównano kwas ursodeoksycholowy (UDCA) z cholestyraminą w leczeniu kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych Kondrackiene 2005. Do badania Kondrackiene 2005 włączono 84 kobiety i wykazano IS przewagę UDCA w porównaniu z cholestyraminą w zakresie uzyskiwania 50% redukcji wyniku w kwestionariuszu dla świądu po 14 dniach (RR=3,50; 95% CI: 1,81, 6,77). Wykazano również, że terapia UDCA wiąże się z IS mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych niż terapia cholestyraminą (RR=0,04; 95% CI: 0,00; 0,65).

W przeglądzie Patel 2019 opisano wyniki dwóch badań RCT (Duncan 1984 i Di Padova 1984) dotyczących świądu skóry w przebiegu cholestatycznych chorób wątroby. W obu powyższych badaniach wykazano IS przewagę cholestyraminy nad placebo w redukcji nasilenia świądu. Autorzy publikacji Patel 2019 podali, że różne serie przypadków i badania randomizowane wykazały, że cholestyramina jest skuteczna w istotnej redukcji objawów świądu i poziomu kwasów żółciowych w surowicy. Jednakże metaanaliza badań randomizowanych wskazała, że dane są niewystarczające do potwierdzenia skuteczności cholestyraminy. Działania niepożądane cholestyraminy to głównie objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia, biegunka i wzdęcia.

W publikacji Fritzsche 2020 opisano przypadek kobiety z pierwotną marskością żółciową wątroby i z rozsiałym rakiem piersi hormonozależnym, u której w ramach leczenia egzemestanem wystąpiły: świąd, biegunka, poziom transaminaz stopnia 2 oraz hiperbilirubinemia stopnia 1. Ze względu na objawy przedmiotowe i podmiotowe u pacjentki odstawiono egzemestan i kontynuowano przyjmowanie cholestyraminy do czasu ustąpienia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

W publikacji Ahmadi 2020 opisano przypadek mężczyzny, u którego wystąpił świąd o bardzo dużym nasileniu, nudności i żółtaczka po iniekcji sterydów anabolicznych zakupionych na „czarnym rynku”. U pacjenta zdiagnozowano ostre uszkodzenie wątroby spowodowane przez leki i wtórną ostrą niewydolność nerek najprawdopodobniej spowodowaną testosteronem. Zastosowanie u chorego cholestyraminy i naltrekosonu przez tydzień nie spowodowało ustąpienia świądu. Przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii.

W ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących zastosowania cholestyraminy w leczeniu świądu wywołanego zespołem Alagille'a oraz wywołanego resekcją części jelita grubego.

W ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano wyniki przytoczonego powyżej badania Kondrackiene 2005 oraz wyniki serii 27 pacjentów cierpiących na świąd z powodu przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej leczonych cholestyraminą Datta 1966.

Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dotyczących skuteczności cholestyraminy we wszystkich wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych

w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4311.12.2017 w 2017 r. Dodatkowo większość doniesień stanowi prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ruiz-Campos 2019** Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with 35chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:242–250. <https://doi.org/10.1111/apt.15099>
- Flores 2021** Flores V, Martinez-Lozano H, Bighelli F, et al., Prevalence of biliary acid malabsorption in patients with 35chronic diarrhoea of functional characteristics: a prospective study, *BMC Gastroenterol* (2021) 21:56
- Costa 2021** Costa S, Gattoni S, Nicolardi ML, et al. Prevalence and clinical features of bile acid diarrhea in patients with 35chronic diarrhoea. *J Dig Dis.* 2021;22:108–112. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12969>
- Walker 2020** Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG, Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub3
- Mena-Bares 2019** Mena-Bares LM, Benítez-Cantero JM, Iglesias-Flores E, Gros-Alcalde B, Moreno-Ortega E, Maza-Muret FR, Carmona-Asenjo E, García-Sánchez MV, Vallejo-Casas JA. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(1):40-45.
- Patel 2019** Patel SP, et al. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 December ; 81(6):1371–8.
- Oster 1965** Oster ZH, et al. Relief of pruritus by cholestyramine in chronic liver disease. *Isr J Med Sci.* 1965; 1(4):599–606.
- Di Padova 1984** Di Padova C, et al. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra-and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1984;6(12):773–776.
- Duncan 1984** Duncan JS, et al. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6436):22.
- Tandon 2007** Tandon P, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1528–1536.
- Pusl 2005** Pusl T, et al. Extrahepatic manifestations of cholestatic liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28(2):147–157.
- Hegade 2016** Hegade VS, et al. BAT117213: ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):71.
- Fritzsche 2020** Fritzsche D, et al. Exemestane induced cholestatic liver injury – A case report. *J Oncol Pharm Practice* 0(0) 1–4.
- Ahmadi 2020** Ahmadi AR, et al. Rifampicin for Treatment of Cholestatic Pruritus Caused by Drug-Induced Acute Liver Injury as Assessed by the RUCAM Classification. *Case Reports in Hepatology* Volume 2020.
- Chahal 2020** Chahal D, Yoshida EM, Arbour L, Wallach JP, Post-partum Primary Biliary Cholangitis Preceded by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Three First Nation Patients, *Digestive Diseases and Sciences*
- Sciarretta 1992** Sciarretta G, Furno A, Mazzone M, Malaguti P. Post-cholecystectomy diarrhea: evidence of bile acid malabsorption assessed by SeHCAT test. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:1852-1854.
- Fernandez-Bañares 2001** Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhoea. *Dig Dis Sci.* 2001;46:2231-2238.
- Borghede 2011** Borghede MK, et al. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine (75SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med.* 2011;22:e137-e140.
- Orekoya 2015** Orekoya O, et al. Quantifying bile acid malabsorption helps predict response and tailor sequestrant therapy. *Clin Med.* 2015;15:252-257.
- Kondrackiene 2005** Kondrackiene, U. Beuers, L. Kupcinskis. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2005 by the American Gastroenterological Association

Rekomendacje kliniczne

- CAG 2019** Sadowski DC, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2020, 3(1), e10–e27.
- BSG 2019** Lamb CA, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
- ACG 2019** Rubin DT, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384–413.
- AGA 2020** Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450–1461.

ASGE 2020	Yang J, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. <i>Gastrointest Endosc</i> 2020;-:1-20.
ESGE 2019	van Leerdam ME, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. <i>Endoscopy</i> 2019; 51: 877–895.
ESPGHAN 2019	Hyer W, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. <i>JPGN</i> 2019;68: 428–441.
NICE 2019	NICE guideline. Ulcerative colitis: management. Published: 3 May 2019. Źródło: www.nice.org.uk/guidance/ng130
APSA 2019	Saadai P, et al. Guidelines for the management of postoperative soiling in children with Hirschsprung disease. <i>Pediatric Surgery International</i> (2019) 35:829–834.
ERNICA 2020	Kyrklund K, et al. ERNICA guidelines for the management of rectosigmoid Hirschsprung's disease. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2020;15:164.
ESPEN 2020	Bischoff SC, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. <i>Clinical Nutrition</i> 2020;39:632e653.
ACG 2018	Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2018; 113:481–517.
Gunaydin 2018	Gunaydin M, Bozkurter Cil A, T, Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment, <i>Hepatic Medicine: Evidence and Research</i> , 2018.
AWG 2019	Sood A, et al. Diet and inflammatory bowel disease: The Asian Working Group guidelines. <i>Indian Journal of Gastroenterology</i> 2019;38(3):220–246.
CAG 2019	Panaccione R, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. <i>Journal of the Canadian Association of Gastroenterology</i> 2019;2(3), e1–e34.
ECCO 2020	Torres 2020, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2020;4–22.
Francuski Konsensus Narodowy	Amiot A, et al. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: Update of a French national consensus. <i>Digestive and Liver Disease</i> 2012;53:35–43.
NICE 2019b	Crohn's disease: management. NICE guideline. 2019 Źródło: www.nice.org.uk/guidance/ng129
PTG-E 2018	Hartleb M, et al. Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). <i>Gastroenterologia Praktyczna</i> 2/2018
BAD 2018	Millington GWM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. <i>British Journal of Dermatology</i> 2018;178:34–60.
EDF-EADV 2019	Weisshaar E, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. <i>Acta Derm Venereol</i> 2019; 99: 469–506.
BSH 2019	Couto CA, et al. Update of the Brazilian Society of Hepatology Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver. <i>Arq Gastroenterol.</i> 2019;56(2):223-41.
ESC/EAS 2019	2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk., <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 111-188
BSG 2018	The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines, 2018;67:1568–1594
ACG_CDLF 2019	Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis, <i>Am J Gastroenterol</i> 2019;114:48–63
AASLD 2018	Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, 10.1002/hep.30145

Pozostałe publikacje

NORD 2017	National Organization for Rare Disorders (NORD) 2017; https://rarediseases.org/rare-diseases/hirschsprungs-disease/
Zelga 2017	Marta Zelga, Piotr Zelga, Adam Dziki, Anna Piaseczna-Piotrowska. Choroba Hirschsprung u dzieci i dorosłych – kompendium wiedzy dla chirurga ogólnego. <i>Nowa Med</i> 2017; 24(2): 59-72
Questran Light_ChPL_UK	Charakterystyka Produktu Leczniczego Questran Light Źródło: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10588/smpc#gref [dostęp 20.04.2021]
Questran_ChPL_UK	Charakterystyka Produktu Leczniczego Questran Źródło: https://www.medicines.org.uk/emc/product/10589/smpc [dostęp 20.04.2021]
Questran_ChPL_Irlandia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Questran Źródło: http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PPA0465-290-001_14082012221302.pdf [dostęp 20.04.2021]

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Biegunka przewlekła, w tym: biegunka chologenna, sekrecyjna, biegunka w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, biegunka po usunięciu pęcherzyka żółciowego, biegunka w przebiegu polipowatości rodzinnej jelita grubego

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#2	Colestyramine[Title/Abstract]	69
#3	Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	36
#6	Quantalan[Title/Abstract]	2
#7	Vasosan[Title/Abstract]	4
#8	((((Cholestyramine[Title/Abstract] OR Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	2 518
#9	"diarrhoea"[Title/Abstract]	28 367
#10	diarrhoea[MeSH Terms]	53 865
#11	"diarrhea"[Title/Abstract]	78 758
#12	"ulcerative colitis"[Title/Abstract]	4 198
#13	ulcerative colitis[MeSH Terms]	35 452
#14	colitis ulcerosa[Title/Abstract]	332
#15	familial adenomatous polyposis[Title/Abstract]	4 867
#16	familial[Title/Abstract]	113 745
#17	adenomatous[Title/Abstract]	15 013
#18	polyp*[Title/Abstract]	303 652
#19	((familial[Title/Abstract] OR (adenomatous[Title/Abstract]) OR (polyp*[Title/Abstract]))	41 379
#20	cholecystectomy[Title/Abstract]	2 958
#21	cholecystectomy[MeSH Terms]	28 985
#22	(((((((("diarrhoea"[Title/Abstract] OR (diarrhoea[MeSH Terms]) OR ("diarrhea"[Title/Abstract]) OR ("ulcerative colitis"[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (adenomatous[Title/Abstract]) OR (polyp*[Title/Abstract]))) OR (cholecystectomy[Title/Abstract]) OR (cholecystectomy[MeSH Terms]))	619 013
#23	(((((((Cholestyramine[Title/Abstract] OR (Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) AND ((((((("diarrhoea"[Title/Abstract] OR (diarrhoea[MeSH Terms]) OR ("diarrhea"[Title/Abstract]) OR ("ulcerative colitis"[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (adenomatous[Title/Abstract]) OR (polyp*[Title/Abstract]))) OR (cholecystectomy[Title/Abstract]) OR (cholecystectomy[MeSH Terms]))	527
#24	(((((((Cholestyramine[Title/Abstract] OR (Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) AND ((((((("diarrhoea"[Title/Abstract] OR (diarrhoea[MeSH Terms]) OR ("diarrhea"[Title/Abstract]) OR ("ulcerative colitis"[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract]) OR (((familial[Title/Abstract] OR (adenomatous[Title/Abstract]) OR	36

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(polyp*[Title/Abstract])) OR (cholecystectomy[Title/Abstract]) OR (cholecystectomy[MeSH Terms]) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	95
#2	exp colestyramine/	10 485
#3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 967
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	22
#6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	68
#7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	10 521
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 990
#11	diarrhoea.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	39 390
#12	exp diarrhea/	263 551
#13	diarrhea.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	288 868
#14	ulcerative colitis.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	86 238
#15	exp ulcerative colitis/	77 827
#16	colitis ulcerosa.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	1 640
#17	familial adenomatous polyposis.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	7 342
#18	familial.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	172 060
#19	adenomatous.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	25 304
#20	"polyp*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	448 692
#21	18 and 19 and 20	8 235
#22	cholecystectomy.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	57 280
#23	exp cholecystectomy/	51 395
#24	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 21 or 22 or 23	446 482
#25	10 and 24	2 090
#26	limit 25 to yr="2017 -Current"	224

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	("cholestyramine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#4	#1 or #2 or #3	505
#5	(diarrhoea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29 263
#6	("diarrhea"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29 263
#7	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	3 563
#8	(ulcerative colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 116
#9	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1 623

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	(colitis ulcerosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#11	(familial adenomatous polyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	236
#12	(familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42 609
#13	(adenomatous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	780
#14	(polyp\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 056
#15	#12 and #13 and #14	166
#16	(cholecystectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 527
#17	MeSH descriptor: [Cholecystectomy] explode all trees	1 946
#18	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #15 or #16 or #17	39 770
#19	#4 and #18	49
#20	#4 and #18 with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Dec 2021	15

Choroba Hirschsprunga

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine[Title/Abstract]	2,435
#2	Colestyramine[Title/Abstract]	69
#3	Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	36
#6	Quantalan[Title/Abstract]	2
#7	Vasosan[Title/Abstract]	4
#8	((((Cholestyramine[Title/Abstract]) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])	2,518
#9	"Hirschsprung Disease"[MeSH Terms]	4,547
#10	Hirschsprung's disease[Title/Abstract]	3,794
#11	Hirschsprung disease[Title/Abstract]	1,725
#12	hirschprung*[Title/Abstract]	218
#13	disease*[Title/Abstract]	4 174 763
#14	hirschprung*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract])	211
#15	aganglionic megacolon[Title/Abstract]	169
#16	congenital megacolon[Title/Abstract]	349
#17	congenital intestinal aganglionosis[Title/Abstract]	24
#18	aganglion*[Title/Abstract]	2 043
#19	colon*[Title/Abstract]	493 975
#20	rectosigmoid*[Title/Abstract]	5 136
#21	congenital*[Title/Abstract]	263 401
#22	((colon*[Title/Abstract]) OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract])	756 970
#23	(aganglion*[Title/Abstract]) AND (((colon*[Title/Abstract]) OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract]))	1 368
#24	((((("Hirschsprung Disease"[Mesh]) OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschprung*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract]))) OR (aganglionic megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital intestinal aganglionosis[Title/Abstract])) OR	6 820

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	((aganglion*[Title/Abstract]) AND (((colon*[Title/Abstract]) OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract])))	
#25	((((((("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((((((("Hirschsprung Disease"[Mesh]) OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschprung*[Title/Abstract]) AND (disease*[Title/Abstract])) OR (aganglionic megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital intestinal aganglionosis[Title/Abstract])) OR ((aganglion*[Title/Abstract]) AND (((colon*[Title/Abstract]) OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract]))))))))	3
#26	((((((("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((((((("Hirschsprung Disease"[Mesh]) OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschprung*[Title/Abstract]) AND (disease*[Title/Abstract])) OR (aganglionic megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital megacolon[Title/Abstract])) OR (congenital intestinal aganglionosis[Title/Abstract])) OR ((aganglion*[Title/Abstract]) AND (((colon*[Title/Abstract]) OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract])))))))) from 2017/12/29 - 2021/5/1	0

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	95
#2	exp colestyramine/	10 485
#3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 967
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	22
#6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	68
#7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	10 521
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 990
#11	exp Hirschsprung disease/	7 396
#12	Hirschsprung's disease.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	4 273
#13	Hirschsprung disease.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	7 673
#14	"hirschsprung*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	8 346
#15	"disease*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	9 138 776
#16	14 and 15	8 302
#17	aganglionic megacolon.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	165
#18	congenital megacolon.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	216
#19	congenital intestinal aganglionosis.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	27
#20	"aganglion*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 718
#21	"colon*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	887 610
#22	"rectosigmoid*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	6 817
#23	"congenital*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	510 441
#24	21 or 22 or 23	1 391 797
#25	20 and 24	2 026
#26	11 or 12 or 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 25	8 631
#27	10 and 26	12

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	limit 27 to yr="2017 -Current"	0

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#2	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#3	(Cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#4	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#6	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#8	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	MeSH descriptor: [Hirschsprung Disease] explode all trees	32
#12	(Hirschsprung's disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	93
#13	(Hirschsprung disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	93
#14	(aganglionic megacolon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#15	(congenital megacolon):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(congenital intestinal aganglionosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	#11 or #12 or #13 or #14 or #14 or #15 or #16	97
#18	#10 and #17	0

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Crohn's disease[Title/Abstract]	44 546
#2	Search: crohn*[Title/Abstract]	50 108
#3	Search: disease*[Title/Abstract]	4 175 855
#4	Search: (crohn*[Title/Abstract]) AND (disease*[Title/Abstract])	49 381
#5	Search: "Crohn Disease"[Mesh] Sort by: Most Recent	39 796
#6	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#7	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#8	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#9	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#10	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#11	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#12	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#13	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#14	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#15	Search: ((Crohn's disease[Title/Abstract]) OR ((crohn*[Title/Abstract]) OR (disease*[Title/Abstract]))) OR ("Crohn Disease"[Mesh])	4 181 477

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	3 592
#17	Search: (((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] OR (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) AND (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	800
#18	Search: (((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] OR (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) AND (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	76

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	95
#2	exp colestyramine/	10 485
#3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 967
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	22
#6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	68
#7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	10 521
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 990
#11	Crohn's disease.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	78 547
#12	exp Crohn disease/	96 428
#13	"crohn*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	109 005
#14	"disease*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	9 138 776
#15	13 and 14	108 306
#16	11 or 12 or 15	108 306
#17	10 and 16	292
#18	limit 17 to yr="2017 - 2021"	41

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#4	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#6	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#8	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	(Crohn's disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4908
#12	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1629
#13	(crohn*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4975
#14	(disease*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	436180
#15	#13 and #14	4923
#16	#11 or #12 or #15	4923
#17	#10 and #16 with Publication Year from 2017 to 2021, in Trials	2

Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#4	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#5	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#6	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#7	Search: (Colestyramine[Title/Abstract])	69
#8	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#9	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR ((Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	3 592
#11	Search: bowel*[Title/Abstract]	160 332
#12	Search: intestine*[Title/Abstract]	141 908
#13	Search: resection*[Title/Abstract]	313 522
#14	Search: (bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])	290 014
#15	Search: ((bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])) AND (resection*[Title/Abstract])	20 147
#16	Search: "Short Bowel Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	3 012
#17	Search: syndrom*[Title/Abstract]	1 056 947
#18	Search: (bowel*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])	25 172
#19	Search: malabsorption[Title/Abstract]	12 763
#20	Search: short bowel syndrome[Title/Abstract]	3 415
#21	Search: (((((((bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])) AND (resection*[Title/Abstract])) OR ("Short Bowel Syndrome"[Mesh])) OR ((bowel*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])) OR (malabsorption[Title/Abstract])) OR (short bowel syndrome[Title/Abstract]))	55 437
#22	Search: (((((((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR ((Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((((((bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])) AND (resection*[Title/Abstract])) OR ("Short Bowel Syndrome"[Mesh])) OR ((bowel*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])) OR (malabsorption[Title/Abstract])) OR (short bowel syndrome[Title/Abstract]))	170

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR ((Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((((((bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])) AND (resection*[Title/Abstract])) OR ("Short Bowel Syndrome"[Mesh])) OR ((bowel*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract])) OR (malabsorption[Title/Abstract])) OR (short bowel syndrome[Title/Abstract])) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	18

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	95
#2	exp colestyramine/	10 485
#3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 967
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	22
#6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	68
#7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	10 521
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 990
#11	"bowel*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	269 276
#12	"intestine*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	602 265
#13	"resection*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	577 540
#14	11 or 12	740 288
#15	13 and 14	61 940
#16	Short Bowel Syndrome.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	7 362
#17	exp short bowel syndrome/	6 434
#18	malabsorption.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	23 495
#19	15 or 16 or 17 or 18	88 722
#20	10 and 19	698
#21	limit 20 to yr="2017 -Current"	94

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#4	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#6	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	(Cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#8	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees	113
#12	(Short Bowel Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	658
#13	(bowel*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19 317
#14	(intestine*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 429
#15	(resection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23 648
#16	#13 or #14	27 028
#17	#16 and #15	1 948
#18	(syndrom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96 028
#19	#13 and #18	4 760
#20	(malabsorption):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 022
#21	#11 or #12 or #17 or #19 or #20	7 448
#22	#10 and #21 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and May 2021, in Trials	6

Dyslipidemia

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#4	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#5	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#6	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#7	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#8	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#9	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])	3 592
#11	Search: "Dyslipidemias"[Mesh] Sort by: Most Recent	81 411
#12	Search: dyslipidemi*[Title/Abstract]	31 997
#13	Search: dyslipidaemia[Title/Abstract]	5 774
#14	Search: hypercholesterolemi*[Title/Abstract]	30 272
#15	Search: "Hypercholesterolemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	26 121
#16	Search: hypertriglyceridem*[Title/Abstract]	12 593
#17	Search: "Hypertriglyceridemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	7 146
#18	Search: "Hyperlipidemias"[Mesh] Sort by: Most Recent	67 088
#19	Search: hyperlipidem*[Title/Abstract]	27 835
#20	Search: (((((((("Dyslipidemias"[Mesh]) OR (dyslipidemi*[Title/Abstract])) OR (dyslipidaemia[Title/Abstract])) OR (hypercholesterolemi*[Title/Abstract])) OR ("Hypercholesterolemia"[Mesh])) OR (hypertriglyceridem*[Title/Abstract])) OR	137 201

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR ("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR (hyperlipidem*[Title/Abstract])	
#21	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) AND (((((((("Dyslipidemias"[Mesh]) OR (dyslipidemi*[Title/Abstract]) OR (dyslipidaemia[Title/Abstract]) OR (hypercholesterolemi*[Title/Abstract]) OR ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) OR (hypertriglyceridem*[Title/Abstract]) OR ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR ("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR (hyperlipidem*[Title/Abstract]))))))))))))))	1 043
#22	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) AND (((((((("Dyslipidemias"[Mesh]) OR (dyslipidemi*[Title/Abstract]) OR (dyslipidaemia[Title/Abstract]) OR (hypercholesterolemi*[Title/Abstract]) OR ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) OR (hypertriglyceridem*[Title/Abstract]) OR ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR ("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR (hyperlipidem*[Title/Abstract])))))))))))))) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	26

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	95
#2	exp colestyramine/	10 485
#3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	2 967
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	22
#6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	68
#7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	10 521
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 990
#11	exp dyslipidemia/	75 839
#12	"dyslipidemi*" .ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	90 223
#13	dyslipidaemia.ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	9 820
#14	"hypercholesterolemi*" .ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	83 043
#15	exp hypercholesterolemia/	73 186
#16	"hypertriglyceridem*" .ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	32 658
#17	exp hypertriglyceridemia/	27 999
#18	exp hyperlipidemia/	162 480
#19	"hyperlipidem*" .ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	87 559
#20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	261 636
#21	10 and 20	3 469
#22	limit 21 to yr="2017 -Current"	115

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#4	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#6	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#8	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees	7 623
#12	(Dyslipidemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 744
#13	(dyslipidaemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	713
#14	(hypercholesterolemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 717
#15	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3 486
#16	(hypertriglyceridem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 142
#17	MeSH descriptor: [Hypertriglyceridemia] explode all trees	740
#18	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] explode all trees	6 484
#19	(hyperlipidem*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 955
#20	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	19 573
#21	#10 and #20 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	4
#22	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#4	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#5	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#6	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#7	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#8	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#9	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	3 592
#11	Search: Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]	1 147
#12	Search: "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] Sort by: Most Recent	8 186
#13	Search: Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]	7 721
#14	Search: Biliary[Title/Abstract]	87 692

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search: Cirrhos*[Title/Abstract]	98 650
#16	Search: Cholangiti*[Title/Abstract]	16 148
#17	Search: Primary[Title/Abstract]	1 614 845
#18	Search: (Cirrhos*[Title/Abstract]) OR (Cholangiti*[Title/Abstract])	111 984
#19	Search: ((Biliary[Title/Abstract]) AND (Primary[Title/Abstract])) AND ((Cirrhos*[Title/Abstract]) OR (Cholangiti*[Title/Abstract]))	10 850
#20	Search: (((Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh])) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract])) OR (((Biliary[Title/Abstract]) AND (Primary[Title/Abstract])) AND ((Cirrhos*[Title/Abstract]) OR (Cholangiti*[Title/Abstract])))	13 155
#21	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh])) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract])) OR (((Biliary[Title/Abstract]) AND (Primary[Title/Abstract])) AND ((Cirrhos*[Title/Abstract]) OR (Cholangiti*[Title/Abstract])))	114
#22	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) AND (((Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh])) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract])) OR (((Biliary[Title/Abstract]) AND (Primary[Title/Abstract])) AND ((Cirrhos*[Title/Abstract]) OR (Cholangiti*[Title/Abstract]))) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	8

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	96
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	2 958
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	6
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	12
#5	Questran.ab,kw,ti.	51
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	157
#7	exp colestyramine/	10 486
#8	Quantalan.ab,kw,ti.	2
#9	Vasosan.ab,kw,ti.	5
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 972
#11	Primary biliary cholangitis.ab,kw,ti.	2 303
#12	exp primary biliary cirrhosis/	11 881
#13	Primary Biliary Cirrhosis.ab,kw,ti.	10 530
#14	Biliary.ab,kw,ti.	121 506
#15	"Cirrhos*".ab,kw,ti.	151 069
#16	"Cholangiti*".ab,kw,ti.	26 444
#17	Primary.ab,kw,ti.	2 275 205
#18	15 or 16	172 660
#19	14 and 17 and 18	16 828
#20	11 or 12 or 13 or 19	19 362
#21	10 and 20	403
#22	limit 21 to (embase and yr="2017 -Current")	38

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#4	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#6	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#8	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	(Primary biliary cholangitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	514
#12	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	312
#13	(Primary Biliary Cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	907
#14	#11 or #12 or #13	1 185
#15	#10 and #14 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	5

Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV**Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#6	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#7	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract]))	3 592
#11	Search: liver cirrhosis[Title/Abstract]	35 377
#12	Search: hepatic cirrhosis[Title/Abstract]	3 768
#13	Search: "Liver Cirrhosis"[Mesh] Sort by: Most Recent	91 551
#14	Search: Cirrhosis[Title/Abstract]	98 321
#15	Search: fibrosis[Title/Abstract]	198 420
#16	Search: (((((liver cirrhosis[Title/Abstract] OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract])) OR ("Liver Cirrhosis"[Mesh])) OR (Cirrhosis[Title/Abstract])) OR (fibrosis[Title/Abstract]))	306 809
#17	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract]))	176

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND (((liver cirrhosis[Title/Abstract]) OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract]) OR ("Liver Cirrhosis"[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (fibrosis[Title/Abstract]))	
#18	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Colestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Colestyramine[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND (((liver cirrhosis[Title/Abstract]) OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract]) OR ("Liver Cirrhosis"[Mesh]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (fibrosis[Title/Abstract])) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	9

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	96
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	2958
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	6
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	12
#5	Questran.ab,kw,ti.	51
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	157
#7	exp colestyramine/	10486
#8	Quantalan.ab,kw,ti.	2
#9	Vasosan.ab,kw,ti.	5
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10972
#11	liver cirrhosis.ab,kw,ti.	47056
#12	hepatic cirrhosis.ab,kw,ti.	4509
#13	Cirrhosis.ab,kw,ti.	150588
#14	exp liver cirrhosis/	166956
#15	fibrosis.ab,kw,ti.	316265
#16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	482227
#17	10 and 16	686
#18	limit 17 to yr="2017 -Current"	90

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 28.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#7	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#9	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	2964

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	(liver cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8298
#13	(hepatic cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5257
#14	(cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9744
#15	(fibrosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14229
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	22039
#17	#10 and #16	26
#18	#10 and #16 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	7

Pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#6	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#7	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])	3 592
#11	Search: primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]	5 076
#12	Search: "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh] Sort by: Most Recent	4 073
#13	Search: Scleros*[Title/Abstract]	170 857
#14	Search: Cholangi*[Title/Abstract]	52 759
#15	Search: (Scleros*[Title/Abstract]) AND (Cholangi*[Title/Abstract])	6 741
#16	Search: ((primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])) OR ((Scleros*[Title/Abstract]) AND (Cholangi*[Title/Abstract]))	7 433
#17	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])) OR ((Scleros*[Title/Abstract]) AND (Cholangi*[Title/Abstract]))) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	2
#18	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR ("Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])) OR ((Scleros*[Title/Abstract]) AND (Cholangi*[Title/Abstract])))	32

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	96
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	2 958
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	6
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	12
#5	Questran.ab,kw,ti.	51
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	157
#7	exp colestyramine/	10 486
#8	Quantalan.ab,kw,ti.	2
#9	Vasosan.ab,kw,ti.	5
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 972
#11	exp primary sclerosing cholangitis/ or exp sclerosing cholangitis/	13 238
#12	primary sclerosing cholangitis.ab,kw,ti.	8 807
#13	"Scleros*".ab,kw,ti.	257 377
#14	"Cholangi*".ab,kw,ti.	78 773
#15	13 and 14	11 432
#16	11 or 12 or 15	14 997
#17	10 and 16	218
#18	limit 17 to yr="2017 -Current"	32

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#7	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#9	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	101
#12	(primary sclerosing cholangitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	309
#13	#11 or #12	317
#14	#10 and #13	6
#15	#10 and #13 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	2

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#6	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#7	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract]))	3 592
#11	Search: Progressive familial intrahepatic cholestasis[Title/Abstract]	575
#12	Search: "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	112
#13	Search: "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	57
#14	Search: "Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	64
#15	Search: "Cholestasis, Intrahepatic"[Mesh] Sort by: Most Recent	13 037
#16	Search: Byler disease[Title/Abstract]	56
#17	Search: Summerskill syndrome[Title/Abstract]	2
#18	Search: FIC1 deficiency[Title/Abstract]	12
#19	Search: MDR3 Deficiency[Title/Abstract]	21
#20	Search: intrahepatic[Title/Abstract]	31 815
#21	Search: cholestasis[Title/Abstract]	15 693
#22	Search: (intrahepatic[Title/Abstract]) AND (cholestasis[Title/Abstract])	4 307
#23	Search: (((((((Progressive familial intrahepatic cholestasis[Title/Abstract] OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1" [Supplementary Concept]) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" [Supplementary Concept])) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept])) OR ("Cholestasis, Intrahepatic"[Mesh])) OR (Byler disease[Title/Abstract])) OR (Summerskill syndrome[Title/Abstract])) OR (FIC1 deficiency[Title/Abstract])) OR (MDR3 Deficiency[Title/Abstract])) OR ((intrahepatic[Title/Abstract]) AND (cholestasis[Title/Abstract]))	15 107
#24	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((((((Progressive familial intrahepatic cholestasis[Title/Abstract] OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1" [Supplementary Concept]) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3" [Supplementary Concept])) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept])) OR ("Cholestasis, Intrahepatic"[Mesh])) OR (Byler disease[Title/Abstract])) OR (Summerskill syndrome[Title/Abstract])) OR (FIC1 deficiency[Title/Abstract])) OR (MDR3 Deficiency[Title/Abstract])) OR ((intrahepatic[Title/Abstract]) AND (cholestasis[Title/Abstract]))	193
#25	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Cholestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((((((Progressive familial intrahepatic cholestasis[Title/Abstract] OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1" [Supplementary Concept]) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3"	9

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	[Supplementary Concept]) OR ("Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2" [Supplementary Concept]) OR ("Cholestasis, Intrahepatic"[Mesh]) OR (Byler disease[Title/Abstract]) OR (Summerskill syndrome[Title/Abstract]) OR (FIC1 deficiency[Title/Abstract]) OR (MDR3 Deficiency[Title/Abstract]) OR ((intrahepatic[Title/Abstract]) AND (cholestasis[Title/Abstract])) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	96
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	2958
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	6
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	12
#5	Questran.ab,kw,ti.	51
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	157
#7	exp colestyramine/	10486
#8	Quantalan.ab,kw,ti.	2
#9	Vasosan.ab,kw,ti.	5
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10972
#11	Progressive familial intrahepatic cholestasis.ab,kw,ti.	995
#12	exp intrahepatic cholestasis/	6444
#13	Byler disease.ab,kw,ti.	89
#14	Summerskill syndrome.ab,kw,ti.	2
#15	FIC1 deficiency.ab,kw,ti.	22
#16	MDR3 Deficiency.ab,kw,ti.	37
#17	intrahepatic.ab,kw,ti.	45020
#18	cholestasis.ab,kw,ti.	23389
#19	17 and 18	6134
#20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 19	8843
#21	10 and 20	402
#22	limit 21 to (embase and yr="2017 -Current")	41

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#7	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#9	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	(Progressive familial intrahepatic cholestasis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#12	MeSH descriptor: [Cholestasis, Intrahepatic] explode all trees	396
#13	(Byler disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#14	("intrahepatic cholestasis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	150
#15	#11 or #11 or #12 or #13 or #14	497
#16	#10 and #15	16
#17	#10 and #15 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	2

Świąd skóry w przebiegu: cholestazy polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	81
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 639
#3	Search: Lipocol[Title/Abstract]	6
#4	Search: Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Search: Questran[Title/Abstract]	36
#6	Search: Colestyramine[Title/Abstract]	69
#7	Search: Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Search: Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	Search: cholestyramine[Title/Abstract]	2 435
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract]))	3 592
#11	Search: pruritus[Title/Abstract]	17 118
#12	Search: "Pruritus"[Mesh] Sort by: Most Recent	14 197
#13	Search: itch*[Title/Abstract]	15 643
#14	Search: pruritis[Title/Abstract]	409
#15	Search: (((pruritus[Title/Abstract] OR ("Pruritus"[Mesh])) OR (itch*[Title/Abstract])) OR (pruritis[Title/Abstract]))	35 957
#16	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((pruritus[Title/Abstract] OR ("Pruritus"[Mesh])) OR (itch*[Title/Abstract])) OR (pruritis[Title/Abstract]))	237
#17	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract] OR ("Cholestyramine Resin"[Mesh])) OR (Lipocol[Title/Abstract])) OR (Colestyramin[Title/Abstract])) OR (Questran[Title/Abstract])) OR (Colestyramine[Title/Abstract])) OR (Quantalan[Title/Abstract])) OR (Vasosan[Title/Abstract])) OR (cholestyramine[Title/Abstract])) AND (((pruritus[Title/Abstract] OR ("Pruritus"[Mesh])) OR (itch*[Title/Abstract])) OR (pruritis[Title/Abstract])) Filters: from 2017/12/29 - 2021/4/15	19

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	96
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	2 958

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	6
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	12
#5	Questran.ab,kw,ti.	51
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	157
#7	exp colestyramine/	10 486
#8	Quantalan.ab,kw,ti.	2
#9	Vasosan.ab,kw,ti.	5
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10 972
#11	"itch*".ab,kw,ti.	28 577
#12	pruritis.ab,kw,ti.	2 352
#13	exp pruritus/	96 224
#14	pruritus.ab,kw,ti.	26 778
#15	11 or 12 or 13 or 14	111 878
#16	10 and 15	1 114
#17	limit 16 to (embase and yr="2017 -Current")	94

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 29.12.2017 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	307
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	275
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
#7	(Quantalan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	(Vasosan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#9	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	477
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	510
#11	(itch*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 302
#12	(pruritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	430
#13	(pruritus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 445
#14	MeSH descriptor: [Pruritus] explode all trees	1 535
#15	#11 or #12 or #13 or #14	16 748
#16	#10 and #15	33
#17	#10 and #15 with Publication Year from 2017 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Dec 2017 and Apr 2021, in Trials	6