



## **Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę**

we wskazaniach:

biegunka przewlekła; 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 zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.22.2024

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.10.2021)

Data ukończenia: 2 stycznia 2025 r.

**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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**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 - nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

- 1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
- 2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....	9
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>11</b>
2.1. Biegunka przewlekła .....	11
2.2. Choroba Hirschsprunga .....	12
2.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna .....	12
2.4. Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią.....	13
2.5. Dyslipidemia .....	13
2.6. Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych .....	14
2.7. Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV... 14	
2.8. Świąd skóry .....	15
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>18</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	18
3.2. Biegunka przewlekła .....	18
3.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	18
3.3. Choroba Hirschsprunga .....	22
3.3.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	22
3.4. Choroba Leśniowskiego-Crohna .....	22
3.4.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	22
3.5. Ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią.....	23
3.5.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	23
3.6. Dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn .....	23
3.6.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	23
3.7. Pierwotna żółciowa marskość wątroby / pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych .....	24
3.7.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	24
3.8. Wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV... 27	
3.8.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	27
3.9. Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.....	27
3.9.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	27
3.10. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
3.11. Podsumowanie .....	31
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>37</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>38</b>
<b>6. Kluczowe informacje.....</b>	<b>40</b>
<b>7. Źródła.....</b>	<b>47</b>
<b>8. Załączniki.....</b>	<b>49</b>

---

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	49
--	----

## Wykaz skrótów

<b>ALP</b>	fosfataza alkaiczna
<b>AOTM/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BAD</b>	biegunka chologenną (ang. <i>bile acid diarrhea</i> )
<b>BAM</b>	zespół złego wchłaniania kwasów żółciowych (ang. <i>bile acid malabsorption</i> )
<b>GGTP</b>	$\gamma$ -glutamylotranspeptydaza
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IBAT</b>	transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. <i>ileal bile acid transporter</i> )
<b>IBS-D</b>	zespół jelita drażliwego z biegunką (ang. <i>irritable bowel syndrome with diarrhea</i> )
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>PBC</b>	pierwotna żółciowa marskość wątroby
<b>PROs</b>	wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
<b>PSC</b>	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary sclerosing cholangitis</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne
<b>SD</b>	odchylenie standardowe
<b>SeHCAT</b>	kwas 23-selena-25-homotaurocholowy
<b>SSRI</b>	selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UDCA</b>	kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> )
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa

# 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 15 lipca 2024 r., znak: PLD.45340.1411.2024.1.KSz Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; 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 zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Szczegółowy wykaz produktów leczniczych zawierających cholestyraminę sprowadzanych w ramach importu docelowego przedstawiono w Tabeli 1.

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.10.2021 (nr zlecenia w BIP 33/2021<sup>1</sup>), w którym ocenie podlegały produkty lecznicze zawierające cholestyraminę 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: hiperlipidemia mieszana i hipercholesterolemia; pierwotna marskość wątroby; wtórna żółciowa marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową; świąd skóry spowodowanym cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby, zespołem Alagille'a, cholestazą wewnątrzwątrobową, resekcją części jelita grubego.

Należy przy tym mieć na uwadze, że obecnie analizowane zlecenie nie obejmuje wskazania: postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową jako odrębne wskazanie – niemniej mieści się ono we wskazaniu: świąd skóry.

Jednocześnie obecnie nie określono przyczyn biegunki przewlekłej, a także określono dyslipidemię jako hipercholesterolemię u osób, które nie mogą otrzymywać statyn, a nie jak wcześniej: dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia.

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, podobnie jak w opracowaniu z 2021 r. wskazania określone w zleceniu MZ potraktowano jako tożsame.

Na podstawie opracowania z 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko<sup>2</sup> w zakresie wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum:

- 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),

<sup>1</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7292-33-2021-zlc>

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/033/SRP/U\\_18\\_112\\_26042021\\_s\\_48\\_cholestyraminum\\_import.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/SRP/U_18_112_26042021_s_48_cholestyraminum_import.pdf)

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 hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn,
- pierwotna żółciowa marskość wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

Jednocześnie Rada uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację ww. produktów leczniczych we wskazaniach:

- dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana,
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV,
- świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a,
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.

Rekomendacja Prezesa nr 48/2021 była pozytywna dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina 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 hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn,
- pierwotna żółciowa marskość wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego,

Jednocześnie Prezes Agencji zarekomendował wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina pod warunkiem zastosowania w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie we wskazaniach:

- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV,
- świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a,
- postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.

Natomiast Prezes Agencji nie zarekomendował wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej.

Należy zauważyć, że substancja wnioskowana była wcześniej przedmiotem oceny Agencji jeszcze dwukrotnie w 2018 r. i 2013 r.

W 2018 r. Vasosan S (granulat 0,74 g/g, puszcza 400g), Vasosan P, Quantalan, Quesstran, Quesstran Light, Colestyramin-Ratiopharm, Lipocol (colestyraminum) uzyskały pozytywne Stanowisko nr 14/2018 z dnia 22 stycznia 2018 r. 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 zapalenie 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.

W 2013 r. przedmiotem oceny Agencji był również produkt Vasosan P, który otrzymał pozytywną rekomendację zarówno Prezesa, jak i stanowisko 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 opracowaniu z 2021 r. w zakresie:

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

## 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1411.2024.1.KSz dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę.

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 <sup>^</sup> [PLN]
Vasosan P	granulat, saszetki 5,4 g, opakowanie po 50 saszetek	190,59
Vasosan P	granulat, puszka á 400 g	169,97
Vasosan S	granulat, saszetki á 54 g, opakowanie po 50 saszetek	151,12
Vasosan S	granulat, puszka á 400 g	169,97
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	262,43
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	136,77
Questran	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	108,69
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	103,88
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	186,77

<sup>^</sup> cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową

Poniżej zaprezentowano informacje uzyskane od MZ dotyczące liczby wydanych zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę w ramach importu docelowego.

**Tabela 2. Liczba wydanych zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę**

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Liczba opakowań
Vasosan P	granulat, saszetki 5,4 g, opakowanie po 50 saszetek	6	4	30

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Liczba opakowań
Vasosan P	granulat, puszka á 400 g	8	7	27
Vasosan S	granulat, saszetki á 54 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-
Vasosan S	granulat, puszka á 400 g	16	12	89
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	36	23	63
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-
Questran	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	11	10	49
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	11	9	61

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 21-22.12.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku (wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w marcu 2021 r.). Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.10.2021.

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: ACG 2021 dotyczące leczenia objawów zespołu jelita drażliwego i JGA 2023 dotyczące postępowania w przewlekłej biegunce o różnej etiologii. Wytyczne ACG 2021 zostały opublikowane przed datą wyszukiwania z poprzedniego raportu, jednak nie zostały w nim opisane, dlatego uwzględniono je w ramach niniejszej aktualizacji.

W publikacji ACG 2021 nie rekomendowano stosowania substancji z grupy środków wiążących kwasy żółciowe (do której należy cholestyramina) do leczenia zespołu jelita drażliwego z występowaniem biegunki (IBS-D). Z kolei wytyczne JGA 2023 wspomniały jedynie o pozytywnym zastosowaniu cholestyraminy w biegunce chologennej, jednak rekomendacje skupiały się na innych rodzajach biegunek, dla których cholestyramina nie została wymieniona jako opcja leczenia (w związku z powyższym wytycznych nie przedstawiono szczegółowo w tabeli).

W ramach wyszukiwania z 2021 r. opisano 2 dokumenty wytycznych. 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.

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
ACG 2021 (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku IBS</b></p> <p><b>Nie zalecamy stosowania substancji wiążących kwasy żółciowe</b> w leczeniu zespołu jelita drażliwego z przewagą biegunki, tj. IBS-D. Biorąc pod uwagę brak kontrolowanych badań nad stosowaniem substancji wiążących kwasy żółciowe u pacjentów z IBS-D, stosowanie tej terapii powinno zależeć od decyzji lekarza. (GRADE: rekomendacja warunkowa, dowody o bardzo niskiej pewności).</p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Brak</i></p>

ACG - American College of Gastroenterology; IBS-D – zespół jelita drażliwego z biegunką (ang. Irritable bowel syndrome with diarrhea)

## 2.2. Choroba Hirschsprunga

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *Hirschsprung disease*, *Hirschsprung-associated enterocolitis*, *aganglionosis*. W odnalezionych wytycznych APSA 2024 wskazuje się na możliwość zastosowania cholestyraminy w celu poprawy konsystencji stolca oraz jako środek zapobiegający problemom skórny.

W odnalezionych w 2021 r. wytycznych ERNICA 2020 dotyczących postępowania w przypadku odbytniczo-escicznej choroby Hirschsprunga oraz w wytycznych APSA 2019 dotyczących postępowania w przypadku zaburzeń pooperacyjnych u dzieci z chorobą Hirschsprunga nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, (kraj/region)	rok	Opis zaleceń klinicznych
APSA 2024 (USA)		<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w okrężniczej chorobie Hirschsprunga</b></p> <p>1. Złuszczenie naskórka i zwolniona perystaltyka jelit</p> <p>Na uszkodzenia skóry wpływa konsystencja stolca i podwyższone stężenie kwasów żółciowych.</p> <p><b>Cholestyraminę</b> podaje się przed oddawaniem stolca w celu związania kwasów żółciowych, zapobiegając w ten sposób uszkodzeniu skóry, a także można ją stosować jako składnik kremów ochronnych w przypadku ciężkiej wysypki, której towarzyszy bardzo luźny stolec.</p> <p>Rutynowe postępowanie pooperacyjne powinno dokładnie oceniać konsystencję stolca, tak aby stosowanie leków takich jak rozpuszczalny w wodzie błonnik (łuski babki płesznik), loperamid, <b>cholestyramina</b>, difenoksylat/atropina i inhibitory pompy protonowej (IPP) mogło być rozpoczęte w odpowiednim czasie. Duża objętość stolca lub częste jego oddawanie w nocy są kontrolowane poprzez zwiększenie ilości loperamidu lub difenoksylatu/atropiny lub przeprowadzanie lewatywy o małej objętości przed snem.</p> <p>Duża częstotliwość płynnych stolców wymaga starannego doboru diety i leków. Wyeliminowanie cukrów prostych, dodanie rozpuszczalnego w wodzie błonnika lub pektyny (do masy stolca) i stosowanie leków, takich jak loperamid, <b>cholestyramina</b> lub difenoksylat/atropina, powinno skutkować stolcami o konsystencji musu jabłkowego.</p> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p> <p><i>Źródło finansowania: niniejsze badania nie otrzymały żadnego konkretnego grantu od agencji finansujących w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit</i></p>

APSA – American Pediatric Surgical Association

## 2.3. Choroba Leśniowskiego-Crohna

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *Crohn disease*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono dwie publikacje zaleceń klinicznych dotyczących postępowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna, opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie nr OT.4211.10.2021 – AGA 2021 i PSG 2021. Wytyczne nie odnosiły się do stosowania terapii cholestyraminą lub ogółem substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

W 2021 r. zidentyfikowano jeden dokument, w którym odniesiono się do stosowania cholestyraminy w chorobie Leśniowskiego-Crohna – 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.

Podkreślono 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 odnosiły się również wytyczne odnalezione w 2021 r. dotyczące terapii biegunek. W wytycznych BSG 2019 rekomendowano zastosowanie środka wiążącego kwasy żółciowe np.: cholestyraminy, m.in. u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W wytycznych CAG 2020 nie zalecano jednak stosowania terapii substancjami wiążącymi kwasy żółciowe u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji.

## 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 przewlekłej niewydolności jelitowej i zespole krótkiego jelita (ESPEN 2021 i AGA 2022). W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy bądź grupy substancji wiążących kwasy żółciowe.

W wyniku wyszukiwania z 2021 r. 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 i 2.3.

W 4 rekomendacjach dotyczących postępowania po resekcji odcinka jelita krętego zidentyfikowanych w 2017 r. cholestyramina była zalecana jako lek przeciwbiegunkowy.

## 2.5. Dyslipidemia

Wyszukiwano słów kluczowych: *dyslipidemia, hypercholesterolaemia, mixed dyslipidemia*. Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu (EAS/ESC 2023, CCS 2021, CHS 2021). W publikacji CCS 2021 wspomniano, że substancje wiążące kwasy żółciowe są opcją do zastosowania w tym wskazaniu. Z kolei w wytycznych CSH 2021 wskazano, że cholestyramina może być pomocna w leczeniu dyslipidemii.

W 2021 r. 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 Miazdżycą (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.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
CCS 2021 (Kanada)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w dyslipidemiach</b></p> <p>W leczeniu farmakologicznym dyslipidemii umiarkowanego i wysokiego ryzyka chorób układu krążenia rekomenduje się stosowanie w pierwszej kolejności statyn oraz jako terapii dodanej inhibitorów wchłaniania cholesterolu (ezetymib) lub <b>substancji wiążącej kwasy żółciowe</b>.</p> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Aby rekomendacje mogły zostać przyjęte, wymagana była większość dwóch trzecich głosów. Osoby z konfliktami interesów zostały wyłączone z głosowania nad odpowiednimi rekomendacjami.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
CSH 2021 (Chiny)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia chorób cholestatycznych wątroby</b></p> <p>Dyslipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zalecamy specjalnego leczenia zmian typu żółtak (B2). Zalecamy statyny i fibraty pacjentom z dyslipidemią, a także <b>cholestyraminę</b>, aby pomóc w leczeniu dyslipidemii (B2).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych		
	Jakość dowodów	Definicja	Symbol
	Wysoka	Kolejne badania raczej nie zmieniają pewności do szacowanego efektu.	A
	Umiarkowana	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt.	B
	Niska/ bardzo niska	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt. Szacowany efekt jest niepewny.	C
	Siła rekomendacji	Definicja	Symbol
	Silna	Czynniki wpływające na siłę zalecenia obejmowały jakość dowodów, zakładane wyniki istotne dla pacjenta i koszty.	1
	Słabsza	Zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność; bardziej prawdopodobne jest, że uzasadniona jest słaba rekomendacja. Rekomendacja ma mniejszą pewność; wyższe koszty lub zużycie zasobów.	2

CCS – Canadian Cardiovascular Society; CSH – Chinese Society of Hepatology

## 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 dwie rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu (AASLD 2022 i EASL 2022). W wytycznych europejskich EASL 2022 nie odniesiono się do możliwości zastosowania ocenianej substancji (wytycznych nie przedstawiono w tabeli). Z kolei rekomendacje amerykańskie zalecają terapię lekami wiążącymi kwasy żółciowe jako terapię początkową u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.

W 2021 r. odnaleziono cztery rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu (BSG 2018, BSH 2019, AASLD 2018 i ACG/CDLF 2019). Odnalezione wytyczne jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. 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).

Tabela 6 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p><b>AASLD 2022 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych</b></p> <p><b>Leki wiążące kwasy żółciowe</b> należy stosować jako terapię początkową u pacjentów z PSC, u których świąd nie reaguje na środki zachowawcze, takie jak unikanie ciepła, środki zmiękczające i leki przeciwhistaminowe. Alternatywy w przypadku świądu opornego na leczenie obejmują sertralinę w dawce 100 mg na dobę, naltrekson w dawce 50–100 mg na dobę i ryfampicynę w dawce 150–300 mg dwa razy na dobę.</p> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła fakt otrzymania grantów od firm farmaceutycznych</i></p> <p><i>Źródło finansowania: American Association for the Study of Liver Diseases.</i></p>

AASLD – American Association for the study of liver diseases; PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary sclerosing cholangitis)

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

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *cholestasis*, *cirrhosis*. Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące postępowania w przebiegu marskości wątroby (BSG 2023, NICE 2023 i AASLD 2021). Wyłącznie w brytyjskich rekomendacjach BSG 2023 wskazano, że cholestyramina jest opcją leczenia świądu, będącego symptomem chorób wątroby.

W 2021 r. 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.

**Tabela 7 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>BSG 2023</b> (Wielka Brytania)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w marskością wątroby</b></p> <p>Objawy związane z chorobą wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Swędzenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mentol 1% w kremie</li> <li>○ <b>Cholestyramina</b> – pierwsza linia leczenia w przypadku swędzenia związanego z cholestazą; wpływa na wchłanianie innych leków, dlatego należy je przyjmować &gt;1 godzinę przed albo 4-6 godzin po zażyciu cholestyraminy;</li> <li>○ Ryfampicyna, naltrekson, SSRI (np. sertralina);</li> <li>○ kolesewalam</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak</i></p> <p><i>Konflikt interesów: zadeklarowano otrzymywanie grantów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak</i></p>

BSG - British Society of Gastroenterology; SSRI – selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny

## 2.8. 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 3 publikacje (AAFP 2022, EASL 2024 i CSH 2021). Odnalezione dokumenty rekomendują zastosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu związanego z cholestatyczną chorobą wątroby. Według CSH 2021 cholestyramina stanowi lek pierwszego rzutu. Wytyczne europejskie wskazują cholestyraminę jako opcję leczenia świądu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

W 2021 r. 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.

Ponadto w wytycznych zaprezentowanych w ramach poprzedniego raportu (Gunaydin 2018) cholestyramina wymieniana była jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wśród innych zalecanych terapii wymieniono m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę

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
<b>EASL 2024</b> (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia genetycznych chorób cholestatycznych wątroby</b></p> <p>Leczenie świądu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Dzieci <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki konwencjonalne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UDCA</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ryfampicyna (leczenie I linii)</li> <li>○ Inhibitory IBAT</li> <li>▪ Mniej powszechne leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Cholestyramina</b></li> <li>○ Leki przeciwhistaminowe</li> <li>○ SSRI (sertralina)</li> <li>○ Naltrekson</li> <li>○ Chaperony</li> </ul> </li> <li>b) Dorośli: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki konwencjonalne <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fibraty (leczenie I linii: bezafobrat, fenofibrat)</li> <li>○ UDCA</li> <li>○ Ryfampicyna</li> <li>○ Inhibitory IBAT</li> </ul> </li> <li>▪ Mniej powszechne leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Cholestyramina</b></li> <li>○ Leki przeciwhistaminowe</li> <li>○ SSRI (sertralina)</li> <li>○ Naltrekson</li> <li>○ Chaperony</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><i>Jakość i siła zaleceń: brak dla powyższych informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie wskazano szczegółów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>																					
CSH 2021 (Chiny)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia chorób cholestatycznych wątroby</b></p> <p>Cholestatyczne choroby wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecamy leczenie etiologiczne i leczenie cholestazy jako zasadę leczenia cholestatycznych chorób wątroby. Zalecamy UDCA (A1), SAMe (B1), <b>cholestyraminę</b> (B1), fibraty (B1) i kwas obetycholowy (B1), pojedynczo lub w skojarzeniu, jako główne leki terapeutyczne.</li> <li>• W przypadku pacjentów, u których powyższe metody leczenia nie przynoszą rezultatu, zalecamy podanie glikokortykosteroidów i/lub leków immunosupresyjnych, naświetlanie ultrafioletem, dializę albuminową i drenaż dróg żółciowych nosowo-żółciowych (w stosownych przypadkach) (C2).</li> <li>• Zalecamy ocenę pacjentów pod kątem przeszczepu wątroby, jeśli aktywne leczenie farmakologiczne choroby wątroby cholestatycznej okazało się nieskuteczne, jeśli prawdopodobny jest zgon w ciągu 6–12 miesięcy lub jeśli wynik w skali MELD wynosi 15 lub więcej (B1).</li> </ul> <p>Świąd:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecamy <b>cholestyraminę</b> jako lek pierwszego rzutu w leczeniu świądu, z dawką początkową 4 g/dobę i dawką maksymalną 16 g/dobę. Zalecamy przyjmowanie dawek w odstępach 4 do 6 godzin w przypadku stosowania innych leków (szczególnie UDCA), aby nie wpływać na ich wchłanianie (B2).</li> <li>• Zalecamy doustną ryfampicynę jako lek drugiej linii w leczeniu świądu, z dawką początkową 150 mg/dobę i kontynuowanie w tej dawce, jeśli jest skuteczna. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 300 mg/dobę co dwa tygodnie. Zalecamy ściśle monitorowanie parametrów biochemicznych wątroby w trakcie leczenia (C2).</li> <li>• Zalecamy doustny naltrekson, antagonistę receptora opioidowego, jako lek trzeciej linii w leczeniu świądu, rozpoczynając od dawki 25 mg/dobę i stopniowo zwiększając dawkę do 50 mg/dobę, aby zapobiec skutkom odstawienia, podobnym do działania środków znieczulających (C1).</li> <li>• Zalecamy stosowanie sertraliny, selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego 5-HT, jako leku czwartego rzutu w leczeniu świądu, w dawce początkowej 50 mg/dobę, a w razie potrzeby zwiększając dawkę do 100 mg/dobę po kilku tygodniach (C2).</li> <li>• Zalecamy naświetlanie ultrafioletem, dializę albuminową lub drenaż dróg żółciowych, jeśli inne metody leczenia świądu są nieskuteczne (C2). Zalecamy rozważenie przeszczepu wątroby u pacjentów z ciężkim świądem, którzy słabo reagują na leki i inne metody (C2).</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano</i></p> <table border="1" data-bbox="375 1675 1316 2016"> <thead> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> <th>Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Kolejne badania raczej nie zmieniają pewności do szacowanego efektu.</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt.</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Niska/ bardzo niska</td> <td>Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt. Szacowany efekt jest niepewny.</td> <td>C</td> </tr> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> <th>Symbol</th> </tr> <tr> <td>Silna</td> <td>Czynniki wpływające na siłę zalecenia obejmowały jakość dowodów, zakładane wyniki istotne dla pacjenta i koszty.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Słabsza</td> <td>Zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność; bardziej prawdopodobne jest, że uzasadniona jest słaba rekomendacja. Rekomendacja ma mniejszą pewność; wyższe koszty lub zużycie zasobów.</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Symbol	Wysoka	Kolejne badania raczej nie zmieniają pewności do szacowanego efektu.	A	Umiarkowana	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt.	B	Niska/ bardzo niska	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt. Szacowany efekt jest niepewny.	C	Siła rekomendacji	Definicja	Symbol	Silna	Czynniki wpływające na siłę zalecenia obejmowały jakość dowodów, zakładane wyniki istotne dla pacjenta i koszty.	1	Słabsza	Zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność; bardziej prawdopodobne jest, że uzasadniona jest słaba rekomendacja. Rekomendacja ma mniejszą pewność; wyższe koszty lub zużycie zasobów.	2
Jakość dowodów	Definicja	Symbol																				
Wysoka	Kolejne badania raczej nie zmieniają pewności do szacowanego efektu.	A																				
Umiarkowana	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt.	B																				
Niska/ bardzo niska	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do szacowanego efektu i mogą zmienić szacowany efekt. Szacowany efekt jest niepewny.	C																				
Siła rekomendacji	Definicja	Symbol																				
Silna	Czynniki wpływające na siłę zalecenia obejmowały jakość dowodów, zakładane wyniki istotne dla pacjenta i koszty.	1																				
Słabsza	Zmienność preferencji i wartości lub większa niepewność; bardziej prawdopodobne jest, że uzasadniona jest słaba rekomendacja. Rekomendacja ma mniejszą pewność; wyższe koszty lub zużycie zasobów.	2																				



Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
AAFP 2022 (USA)	<b>Wytyczne dotyczą postępowania ze świądem o różnej etiologii</b> Opcje leczenia świądu w przebiegu cholestatycznej choroby wątroby: <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cholestyramina</b></li><li>• Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny</li></ul> <i>Jakość i siła zaleceń: brak</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>

CSH – Chinese Society of Hepatology; AAFP – American Academy of Family Physicians; UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid), EASL – European Association for the Study of the Liver; UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid); IBAT – transporter kwasów żółciowych w jelicie krętym (ang. ileal bile acid transporter); SSRI – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających cholestyraminę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 18-27 grudnia 2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.04.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4211.10.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z:

- biegunką przewlekłą;
- chorobą Hirschsprunga;
- chorobą Leśniowskiego-Crohna;
- ciężkimi zaburzeniami wchłaniania jelitowego spowodowanego: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią;
- dyslipidemią, tym hipercholesterolemią u osób, które nie mogą otrzymywać statyn;
- pierwotną żółciową marskością wątroby;
- pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych;
- wtórną marskością wątroby z cechami cholestazy, będącą następstwem zakażenia wirusem HCV;
- świądem skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego.

**Interwencja:** cholestyramina w postaci proszku, granulatu.

**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 Wytocznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 8.1 do niniejszego opracowania.

#### 3.2. Biegunka przewlekła

##### 3.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Merza 2024, dotyczący oceny skuteczności cholestyraminy, kolosewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutynu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM) u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Do analizy włączono również 2 jednoramienne badania obserwacyjne – Shiepati 2024 (badanie prospektywne) obejmujące pacjentów z przewlekłą biegunką o wysokim prawdopodobieństwie BAD oraz Vulsteke 2024 (badanie retrospektywne) dotyczące leczenia zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych, BAM. W obydwu badaniach uzyskano odpowiedź na leczenie z zastosowaniem cholestyraminy.

Do opracowania w 2021 r. 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.

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

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

Źródło	Metodyka
<p><b>Merza 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności cholestyraminy, kolesewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutylu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM).</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Database, EMBASE do marca 2023 r.</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anglojęzyczne RCT, w których oceniano skuteczność cholestyraminy, kolesewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutylu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM) lub biegunki chologennej (BAD)</li> <li>• Badania raportujące wystarczające dane do przeprowadzenia analizy statystycznej</li> <li>• Oryginalne artykuły</li> <li>• Odrzucono badania niedostępne w pełnym tekście, w językach inny niż angielski oraz badania na zwierzętach, obserwacyjne, przeglądy literatury, metaanalizy, wytyczne, komentarze, rozdziały książek, rozprawy, listy, a także badania z niewystarczającymi wynikami.</li> </ul> <p><b>Włączone badania dot. cholestyraminy:</b> Do przeglądu włączono 7 badań, spośród których w 2 uczestniczyli pacjenci przyjmujących cholestyraminę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appleby 2017 – pacjenci z biegunką przewlekłą (cholestyramina 1g/ dobę – 7 pacjentów, cholestyramina 250 mg/ dobę (uwalniana w jelicie) – 6 pacjentów, placebo – 6 pacjentów)</li> <li>• Devarakonda 2019 – pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna (kolesewelam – 17 pacjentów, cholestyramina – 10 pacjentów, loperamid – 12 pacjentów, kolesewelam i loperamid – 5 pacjentów)</li> </ul> <p>Pozostałe badania: Beigel 2014 (kolesewelam vs placebo), Camilleri 2020 (tropifeksor vs placebo), Karhus 2022 (liraglutyl vs kolesewelam), Odunsi-Shiyabade 2010 (kolesewelam vs placebo), Vijayvargiya 2020 (kolesewelam vs placebo).</p>

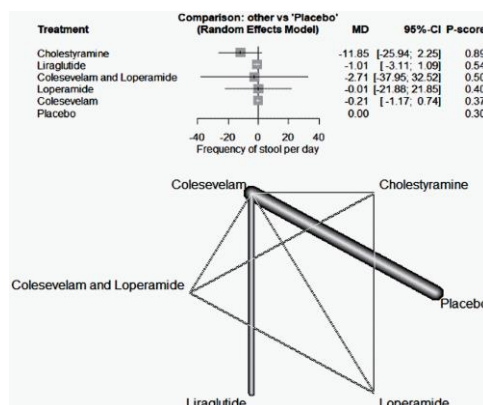
#### Wyniki poszczególnych badań

Appleby 2017 – cholestyramina w klasycznej formie wpłynęła na zmniejszenie poziomu FGF19 oraz wpłynęła na wyregulowanie poziomu kwasów żółciowych

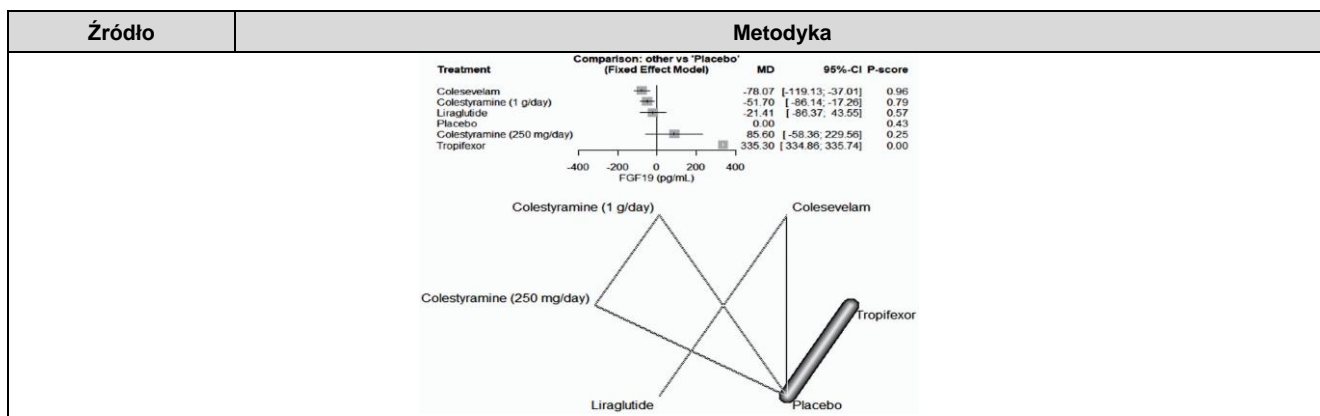
Devarakonda 2019 – wskazano, że kolesewelam jest skuteczny w leczeniu pooperacyjnego BAM u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zarówno kolesewelam, jak i cholestyramina wiązały się z redukcją częstotliwości oddawania stolca, ale tylko kolesewelam wiązał się z poprawą indeksu aktywności choroby Crohna i poprawą jakości życia.

#### Metaanaliza

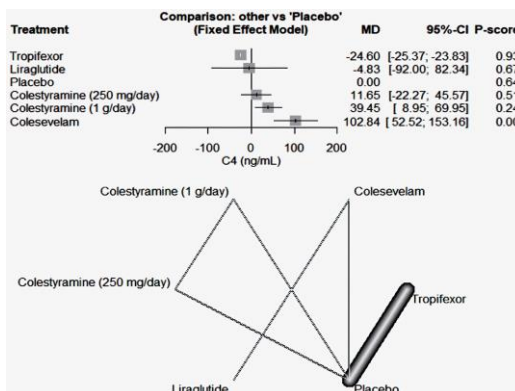
Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy analizowanymi lekami i placebo w zakresie zmniejszenia dziennej częstotliwości stolca. Szczegóły prezentuje rysunek poniżej.



Metaanaliza wykazała, że tropifeksor jest najskuteczniejszym lekiem zwiększającym poziom FGF19 (pg/ml). Cholestyramina (1g/ dzień) w badaniu wpłynęła na IS zmniejszenie poziomu FGF19. Wyniki uzyskane dla cholestyraminy (250 mg/dzień) nie były natomiast IS. Szczegóły prezentuje wykres poniżej.



Zgodnie z wynikami metaanalizy tropifexor IS najskuteczniej obniżał poziom C4 w porównaniu z placebo wśród ocenianych leków. Cholestryamina (1g/ dzień) wpływała na wzrost poziomu C4, natomiast cholestryamina (250 mg/dzień) nie wpływała na wystąpienie IS różnic.



**Wnioski**

Badanie wykazało, że tropifexor jest najskuteczniejszym lekiem zwiększającym poziom FGF19 i zmniejszającym poziom C4. Liraglutyd okazał się najsilniejszym lekiem zmniejszającym stężenie kwasów żółciowych w kale. Autorzy przeglądu podkreślili konieczność przeprowadzenia większych, wysokiej jakości badań RCT. Aby zapewnić bardziej solidną podstawę dowodową dla leczenia BAM, konieczne jest, aby przyszłe badania obejmowały większą liczbę uczestników.

BAM – zespół złego wchłaniania kwasów żółciowych (ang. *bile acid malabsorption*), BAD – biegunka cholegenną (ang. *bile acid diarrhea*)

**Tabela 10. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących cholestryminy w leczeniu biegunek**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Schiepatti 2024</b></p> <p><u>Źródło</u> brak informacji</p> <p><u>finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</u></p>	<p><u>Typ badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, jednoosrodkowe</p> <p>Pacjentom zgłaszającym się kolejno do kliniki z podejrzeniem BAD od stycznia do grudnia 2021 r. proponowano przeprowadzenie testu SeHCAT i podanie cholestryminy w dawce 4-8 g dziennie.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cholestrymina, proszek, 8 g) – 2 saszetki po 4 g dziennie. Dzienną dawkę dostosowywano w celu uzyskania odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><u>Interwencja w diagnostyce:</u> U pacjentów przeprowadzono badanie stopnia wchłaniania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci ≥18 lat z przewlekłą biegunką o wysokim prawdopodobieństwie BAD (czynniki predysponujące do BAD: cholecystektomia, resekcja jelita krętego, choroba Leśniowskiego-Crohna, lub objawy kliniczne tj.: biegunka po posiłku, biegunka poranna, zielonkawy stolec)</li> <li>Pacjenci, którzy przed testem SeHCAT przegrali terapię wpływającą na motorykę jelit, prokinetyczne i przeciwbiegunkowe</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża</li> <li>brak zgody na test SeHCAT lub brak rozpoczęcia terapii cholestryminą</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> Łącznie u 43 pacjentów wykonano test <sup>75</sup>SeHCAT, a u 37 rozpoczęto leczenie. Łącznie u 14 pacjentów uzyskano pozytywny wynik testu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z 1 typem BAD – N=3 (choroba Leśniowskiego-Crohna)</li> <li>Pacjenci z 2 typem BAD – N=20 (IBS-D – zespół jelita drażliwego z dominującą biegunką)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź kliniczna oceniana po 1, 3, 6, i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź uznawano za zadowalającą, jeśli nastąpiło całkowite ustąpienie lub poprawa objawów w porównaniu do stanu wyjściowego (również wystąpienie zaparc). Zmiany dawkowania</li> <li>Odstawienie leku</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>kwasów żółciowych z użyciem SeHCAT. Retencja kwasów tłuszczowych na poziomie <math>\leq 15\%</math> została uznana za wynik pozytywny. Pacjentów z pozytywnym wynikiem podzielono na 3 grupy zgodnie z aktualną klasyfikacją: typ BAD (łagodny – <math>\leq 15\%</math>, umiarkowany – <math>\leq 10\%</math>, ciężki – <math>\leq 5\%</math>).</p> <p>Okres obserwacji: 14 mies. (IQR 6-16 mies.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z 3 typem BAD – N=14 (12 pacjentów po cholecystektomii, 2 pacjentów z celiakią)</li> </ul>	
<p><b>Vulsteke 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Flanders Research Foundation</p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> retrospektywne badanie obserwacyjne, jednoosódkowe (Belgia)</p> <p>Analizie poddano rekordy pacjentów przyjmowanych do kliniki General Hospital Sint-Lucas, u których wykonano test SeHCAT pomiędzy styczniem 2016 i styczniem 2023 r.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cholestyramina w dawce ustalonej przez lekarza, podawana w saszetkach lub kapsułkach – w badaniu najczęściej przypisywaną dawką było 4 g dwa razy dziennie (91 pacjentów, 53%), a następnie kontynuowano dawkę 2g 2x dziennie (43 pacjentów, 25%) i 4 g raz dziennie (23 pacjentów, 14%).</li> </ul> <p><u>Interwencja w diagnostyce:</u> U pacjentów przeprowadzono badanie stopnia wchłaniania kwasów żółciowych z użyciem <math>^{75}\text{SeHCAT}</math>. Retencja kwasów tłuszczowych na poziomie <math>&lt;15\%</math> została uznana za wynik nieprawidłowy. Pacjentów z pozytywnym wynikiem podzielono na 3 grupy zgodnie z aktualną klasyfikacją: typ BAM (łagodny – 10-<math>&lt;15\%</math>, umiarkowany – 5-10%, ciężki – <math>&lt;5\%</math>).</p>	<p><u>Charakterystyka populacji:</u> Przeanalizowano rekordy 420 pacjentów (mediana wieku 47 lat – zakres: 14-87 lat), u których przeprowadzono test SeHCAT. Elektroniczne rekordy zostały zanalizowane pod względem czynników ryzyka występowania BAM. Celem badania była również ocena odpowiedzi na leczenie sekwestrantami kwasów żółciowych.</p> <p>Spośród 420 pacjentów 192 (46%) uzyskało pozytywny wynik, zdefiniowany jako retencja <math>&lt;15\%</math> po siedmiu dniach. U 228 (54%) pacjentów uzyskano wynik prawidłowy.</p> <p>Spośród 192 pacjentów z zespołem złego wchłaniania kwasów żółciowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>65 pacjentów (34%) – ciężka postać zespołu złego wchłaniania.</li> <li>73 pacjentów (38%) – umiarkowana postać choroby.</li> <li>54 pacjentów (28%) – łagodna postać choroby.</li> </ul> <p>Większość pacjentów doświadczało biegunki od ponad roku.</p> <p><u>TYP 1 BAM</u> BAM z powodu dysfunkcji jelita krętego (typ 1) stwierdzono u 25/40 pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna w obrębie jelita krętego (15 pacjentów) albo resekcją części jelita krętego (17 pacjentów) lub uszkodzeniem popromiennym (1 pacjent). Ośmiu pacjentów przeszło resekcję jelita krętego i zdiagnozowano u nich stan zapalny w tym odcinku.</p> <p><u>TYP 2 BAM</u> Idiopatyczną BAM (typ 2) stwierdzono u 98 z 280 pacjentów (35%). W tej grupie 121 pacjentów spełniało kryteria Rzymkie IV dla IBS-D lub biegunki czynnościowej (75% pacjentów uzyskało pozytywny wynik dla BAM).</p> <p><u>TYP3 BAM</u> Spośród 100 pacjentów z innymi schorzeniami 69 miało BAM typu 3. Większość – 82 pacjentów stanowiły osoby z przewlekłą wodnistą biegunką po cholecystektomii (63 (77%) z pozytywnym wynikiem na obecność BAM).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź kliniczna – definiowana jako: zmniejszenie częstości oddawania stolca dziennie i/ lub twardsza konsystencja stolca zgodnie z raportem kliniki</li> <li>Działania niepożądane cholestyraminy były odnotowywane jako zgłaszane przez pacjentów</li> </ul>

SeHCAT – kwas 23-selena-25-homotaurocholowy; BAM – zespół złego wchłaniania kwasów żółciowych;

### **Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych**

#### **Schiepatti 2024 – badanie prospektywne**

Pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT uzyskiwali początkową odpowiedź na cholestyraminę w ciągu 1 - 3 mies. i występowała ona częściej niż u pacjentów z ujemnym wynikiem testu SeHCAT (85,7% vs 65,2%), jednak różnice nie uzyskały istotności statystycznej ( $p=0,26$ ). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wykazywali kliniczną odpowiedź na cholestyraminę znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu SeHCAT (100% vs 65,2%,  $p=0,02$ ). Odpowiedź na leczenie po 1 miesiącu

uzyskało 84% pacjentów z dodatnim wynikiem testu SeHCAT, podczas gdy tylko 62% pacjentów z ujemnym wynikiem testu. Odsetek ten po 3 mies. wynosił 91% w porównaniu z 67%, po 6 mies. 100% w porównaniu z 64%, a po 12 mies. 100% w porównaniu z 54% odpowiednio w przypadku pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem testu SeHCAT. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wymagali również kontynuacji leczenia cholestyraminą w celu utrzymania remisji klinicznej znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu (71,4% vs 26,1%). Dawka cholestyraminy nie różniła się istotnie między obiema grupami ( $p = 0,54$ ). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 16 (43,2%) z 37 pacjentów nadal przyjmowało cholestyraminę. W sumie 4 (19,0%) z 21 pacjentów, którzy odstawiili cholestyraminę, miało pozytywny wynik testu SeHCAT i odstawiło cholestyraminę z powodu zaparć, ale bez nawrotu biegunki. Pozostałych 17 pacjentów, którzy odstawiili cholestyraminę, miało ujemny wynik testu SeHCAT. Dziewięciu z nich odstawiło cholestyraminę z powodu utrzymującej się remisji biegunki lub pojawienia się zaparć, podczas gdy pozostałych ośmiu pacjentów odstawiło cholestyraminę z powodu braku odpowiedzi klinicznej.

U wszystkich 14 pacjentów z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wystąpiła i utrzymała się odpowiedź kliniczna na cholestyraminę. Jednocześnie u 65,2% (15/23) pacjentów z ujemnym wynikiem testu SeHCAT również uzyskano odpowiedź na cholestyraminę. Analiza post-hoc pacjentów z ujemnym wynikiem testu SeHCAT, porównująca charakterystykę kliniczną 15 pacjentów, którzy zareagowali na cholestyraminę z ośmioma pacjentami, którzy nie zareagowali, nie wykazała istotnych różnic pod względem wieku, płci, wskaźnika retencji SeHCAT, obecności czynników predysponujących do BAD lub dawki cholestyraminy. U 66,7% (10/15) pacjentów, którzy zareagowali na cholestyraminę, pomimo ujemnego wyniku testu SeHCAT, cholestyraminę można było stopniowo odstawiać bez nawrotu objawów.

#### Vulsteke 2024 – badanie retrospektywne

Spośród pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik testu  $^{75}\text{SeHCAT}$ , 21 (11%) pacjentów nie otrzymało sekwestrantu kwasów żółciowych. Leczenie środkami wiążącymi kwasy żółciowe było skuteczne (całkowita lub częściowa odpowiedź) u 102 pacjentów z BAM (77%) (dla 133 pacjentów dostępne dane follow-up) niezależnie od typu lub nasilenia objawów. U 20 pacjentów (15%) nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie. Nie zaobserwowano korelacji między dawką a wynikami leczenia. U 22% pacjentów dane dotyczące wyników leczenia nie były dostępne ze względu na utratę z obserwacji.

Leczenie zostało przerwane z powodu nietolerancji u 11 pacjentów (8%) z powodu nietolerancji smaku, nudności, wymiotów i zaparć.

Ośmiu pacjentów z ujemnym wynikiem testu  $^{75}\text{SeHCAT}$  było leczonych. U 6 osób uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie (1 całkowita, 5 częściowa).

### **3.3. Choroba Hirschsprunga**

#### **3.3.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, podobnie jak w 2021 r., nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do 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**

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań odnoszących się wyłącznie do leczenia cholestyraminą zaburzeń występujących w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Niemniej do opisanego w rozdziale dotyczącym leczenia biegunki przewlekłej przeglądu systematycznego Merza 2024 włączono randomizowane badanie kliniczne Devarakonda 2019, w którym pacjentom z chorobą Leśniowskiego-Crohna podawano kolesewelam, cholestyraminę, loperamid, kolesewelam i loperamid. W przeglądzie wskazano, że kolesewelam jest skuteczny w leczeniu pooperacyjnego BAM u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zarówno

kolesewelam, jak i cholestyramina wiązały się z redukcją częstotliwości oddawania stolca, ale tylko kolesewelam wiązała się z poprawą indeksu aktywności choroby Crohna i poprawą jakości życia.

W rozdziale 3.2. dotyczącym biegunek zaprezentowano również wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego Schieppatti 2024, do którego zakwalifikowano pacjentów z dużym prawdopodobieństwem występowania BAD m.in. w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym resekcją jelita krętego (u 3 pacjentów z 37 występowała choroba Leśniowskiego-Crohna). W badaniu nie podano odrębnych wyników dla tej populacji.

Do przeglądu dotyczącego leczenia biegunek włączono również wyniki badań retrospektywnego Vulsteke 2024, w ramach którego leczeniu poddano 15 pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna w odcinku jelita krętego oraz 1 pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez stanu zapalnego w jelicie krętym. W badaniu nie podano odrębnych wyników dla analizowanej populacji. Niemniej w obydwu badaniach leczenie z zastosowaniem cholestyraminy wpłynęło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów.

Do opracowania w 2021 r. włączono 1 obserwacyjne badanie przekrojowe Mena-Bares 2019, którego celem była analiza użyteczności <sup>75</sup>SeHCAT 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.

### **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, podobnie jak 2021 r. nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia zaburzeń wchłaniania jelitowego z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Niemniej do badania Schieppatti 2024 włączonego do analizy w zakresie leczenia biegunek przewlekłych włączano pacjentów z typem 1 BAM (w tym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Jednocześnie do badania Vulsteke 2024 włączono 17 pacjentów po resekcji jelita krętego (u 16 pacjentów usunięto odcinek >15 cm, a u 1 <15 cm). Nie przedstawiono odrębnych wyników dla tych grup pacjentów.

W badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej w 2021 r., dotyczącym stosowania cholestyraminy u pacjentów z chorobą Crohna większość pacjentów (84,6%) została poddana resekcji jelita przed leczeniem cholestyraminą. Wyniki powyższego badania przytoczono skrótowo w rozdziale 3.4.

W 2017 r. zidentyfikowano kohortowe badanie Jacobsen 1985, w którym 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: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn**

#### **3.6.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy**

W ramach niniejszego przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny Masson 2022 analizujący związek pomiędzy lekami hipolipemizującymi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią. Do analizowanego przeglądu włączono 1 RCT – LRC-CPPT 1984 porównujące 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 lat 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

W 2021 r. wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie leczenia dyslipidemii z zastosowaniem produktów zawierających cholestyraminę.

Natomiast w 2017 r. odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Sando 2015), do którego włączono to samo RCT, które zostało włączono do przeglądu Masson 2022.

**Tabela 11. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. cholestyraminy w leczeniu dyslipidemii**

Źródło	Metodyka
<p><b>Masson 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p>	<p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b> Analiza związku pomiędzy lekami hipolipemizującymi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed/MEDLINE, Embase, Science Direct, Scopus, Google Scholar, Cochrane Controlled Trials database do 15 stycznia 2022 r.</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne w układzie kohortowym (prospektywne lub retrospektywne) lub metaanaliza badań RCT lub badań obserwacyjnych w układzie kohortowym</li> <li>• Badania oceniające pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią - ciężką pierwotną hipercholesterolemią</li> <li>• Badania porównujące pacjentów stosujących leki hipolipemizujące i ich niestosujący.</li> </ul> <p><b>Włączone badania dot. cholestyraminy:</b> Do przeglądu włączono 8 badań dotyczących statyn oraz 6 badań dotyczących innych produktów, w tym 1 w którym uczestniczyli pacjenci przyjmujących cholestyraminę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LRC-CPPT 1984 - porównujące skuteczność cholestyraminy względem placebo w zakresie obniżenia śmiertelności w chorobach wieńcowych i zawałach serca – do badania włączono bezobjawowych mężczyzn w wieku 35-59 lat w pierwotną hipercholesterolemią – ciężką pierwotną hipercholesterolemią (okres obserwacji 7,4 lat).</li> </ul>
<p><b>Wyniki poszczególnych badań</b></p> <p>LRC-CPPT 1984 – Wyniki wykazały, że stosowanie 24 g cholestyraminy dziennie przez średnio 7,4 lat obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie, p&lt;0,001).</p> <p>LDL-C: mediana baseline /wynik końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa cholestyraminy: 215,6/174,9 mg/dl</li> <li>• Grupa placebo: 216,2/197,6 mg/dl.</li> </ul> <p><b>Wnioski</b></p> <p>Ze względu na duże ryzyko sercowo-naczyniowe związane z hipercholesterolemią rodzinną leczenie hipolipemizujące musi zostać rozpoczęte wcześniej.</p>	

### 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 2 publikacje: przegląd systematyczny Smith 2023 dot. leczenia świądu cholestatycznego w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz badanie obserwacyjne Li 2021 oceniające wpływ cholestyraminy na poziom bilirubiny i zmiany składu i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego.

W 2021 r. do przeglądu 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 przeglądów systematycznych dot. cholestyraminy w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) / pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (PSC)**

Źródło	Metodyka
<p><b>Smith 2023</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GSK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Metodyka:</b></p> <p>Przeegląd systematyczny literatury</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Ocena skuteczności leczenia świądu cholestatycznego związanego z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC).</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>Listę badań utworzono na podstawie bibliografii wcześniejszych przeglądów literatury (wcześniej przeprowadzonych wewnątrz przez GSK) i wykorzystano ją do testowania strategii wyszukiwania.</p> <p>Przeszukano bazy: PubMed (Medline), Embase, Cochrane CENTRAL, Międzynarodowa Platforma Rejestru Badań Klinicznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) do końca marca 2020 r.</p> <p><b>Kryteria selekcji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania RCT i nierandomizowane;</li> <li>• pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż. ze świądem cholestatycznym – co najmniej 75% uczestników z PBC lub PSC;</li> <li>• badania raportujące co najmniej jeden punkt końcowy związany ze skutecznością w zakresie redukcji świądu, HRQoL lub wynikami zgłaszanymi przez pacjentów (PROs) oraz bezpieczeństwem;</li> <li>• brak ograniczeń dotyczących daty publikacji badania, rodzaju porównania między interwencjami, czasu trwania obserwacji, lokalizacji geograficznej, warunków klinicznych, języka publikacji, formatu lub statusu badania;</li> <li>• wykluczono badania dotyczące terapii nefarmakologicznych i terapii ukierunkowanych na podstawową chorobę wątroby, a nie na świąd (np. UDCA - kwas obeticholowy, cyklosporyna, metotreksat, kolchicina, agoniści receptora aktywowanego przez proliferator peroksyksomów (PPAR)). Wykluczono również badania przedkliniczne, przeglądy, listy, komentarze, opisy przypadków i artykuły redakcyjne.</li> </ul> <p><b>Włączone badania dot. cholestyraminy:</b></p> <p>Do przeglądu włączono 39 badań z czego w 5 pacjenci przyjmowali cholestyraminę jako podstawową interwencję i 3 badania, w których cholestyramina była podawana pacjentom jako leczenie wspomagające.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datta 1966 – badanie otwarte, interwencja: cholestyramina (20 pacjentów z PBC, 0 z PSC);</li> <li>• Van Berge Henegouwen 1974 – prospektywne badanie otwarte, interwencja: cholestyramina (6 pacjentów z PBC, 1 z PSC);</li> <li>• Duncan 1984 – jednoosłdkowe badanie RCT, crossover, pojedyncza ślepa próba, w którym porównywano cholestyraminę vs terfenadyny vs chlorfeniraminę vs placebo (7 pacjentów z PBC, 1 pacjent PSC);</li> <li>• Zuin 1991 – RCT, open label, w którym porównywano cholestyraminę vs DEAE- dekstran (30 pacjentów z PBC, 0 z PSC);</li> <li>• Taha 1994 – badanie open-label, crossover, w którym porównywano cholestyraminę 4 g (2x dziennie) vs brak leczenia vs kwas ursodeoksycholowy (UDCA) vs cholestyramina + UDCA (8 pacjentów z PBC, 0 z PSC).</li> </ul> <p><b>Oceniane punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja świądu</li> <li>• NRS – numeryczna skala oceny świądu (0-3)*</li> <li>• VAS – ocena redukcji świądu za pomocą wizualnej skali analogowej</li> </ul>
<p><b>Wyniki poszczególnych badań dla cholestyraminy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datta 1966 – zmniejszenie świądu: ulga, n = 14/20; częściowa ulga, n = 3/20; brak ulgi, n = 4/20; ocena po: 13,2 mies. (średnia);</li> <li>• Van Berge Henegouwen 1974 – średnia redukcja w skali NRS: -1,71 (SD: 0,49); brak świądu, n = 7/8; zmniejszona intensywność świądu, n = 1/8; ocena po: 5 tygodniach;</li> <li>• Duncan 1984 – redukcja świądu w skali NRS: średnia (SD) różnica w porównaniu z placebo: cholestyramina, -7,38 (7,21); terfenadyna, -4,50 (4,31); chlorfeniramina, -1,00 (5,04), ocena po: 2 tygodniach;</li> <li>• Zuin 1991 – redukcja świądu w skali NRS (<i>vs base line</i>): średni NRS: cholestyramina, 0,99 (p &lt; 0,01); DEAE-dekstran, 1,04 (p &lt; 0,01); Brak świądu: cholestyramina, n = 5/11; DEAE-dekstran, n = 7/19, ocena po: 2 mies.</li> <li>• Taha 1994 – zmiana w skali VAS (<i>vs base line</i>): mediana (IQR) VAS: cholestyramina, 18,43 (zakres: 5,84, 40,85); UDCA, 28,97 (zakres: 14,99, 50,13); cholestyramina + UDCA, 27,81 (zakres: 16,73, 51,86); brak leczenia, 33,27 (zakres: 21,56, 75,08)</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów</b></p> <p>Cholestyramina jest zalecana jako lek pierwszej linii w terapii umiarkowanie ciężkiego świądu związanego z PBC i PSC. Dowody potwierdzające jej stosowanie wydają się ograniczone ze względu na brak badań RCT, małą liczebność próby, brak ramion placebo i krótki czas trwania leczenia.</p>	

\* gdzie 0 (brak świądu) do 3 (silny świąd)

NRS – numeryczna skala oceny świądu; PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych; PSC – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; PROs – wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. patient reported outcomes); SD – odchylenie standardowe; UDCA – kwas ursodeoksycholowy; VAS – wizualna skala analogowa

**Tabela 13 Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących cholestyraminy w terapii pierwotnego zapalenia dróg żółciowych**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Li 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Typ badania:</u> badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni w ambulatoryjnej klinice Renji Hospital, powiązanej z Shanghai Jiao Tong University School of Medicine w okresie od stycznia 2017 r. do marca 2018 r.</p> <p>Żaden z pacjentów nie otrzymywał wcześniej cholestyraminy.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cholestyramina – proszek, w dawce 8 g każdorazowo przed posiłkiem, z zachowaniem 4-godzinnej przerwy przed podaniem innych leków.</li> </ul> <p>Pacjenci dostarczali próbki surowicy i kału w punktach czasowych: 0, 4, 16 tygodni.</p> <p>W celu analizy pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy według zmian stężenia bilirubiny całkowitej po 16-tygodniowym leczeniu cholestyraminą. Pacjenci ze zmianą poziomu bilirubiny całkowitej wyższą niż mediana zostali przydzieleni do grupy z lepszą remisją (SR), podczas gdy pacjenci z poprawą poziomu bilirubiny całkowitej niższą niż mediana zostali przydzieleni do grupy z gorszą remisją (IR).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci dorośli z potwierdzoną diagnozą PBC i ciężką cholestazą leczeni standardową terapią UDCA przez co najmniej 6 miesięcy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nowotwór złośliwy, dysfunkcja nerek, ciąża lub laktacja</p> <p><u>Populacja badania:</u> Średni wiek badanych – 48,8 lat (SD 9,1) Rozkład płci – 27/33 (81,8%) stanowiły kobiety Średni wyjściowy poziom całkowitej bilirubiny – 95,09 μmol/l</p> <p><u>Czas leczenia cholestyraminą:</u> N=33 (100%) – 4 tygodnie n=28/33 – 16 tygodni</p> <p><u>Przerwanie leczenia:</u> 5/33 pacjentów dobrowolnie przerwało badanie po 4-tygodniowym okresie próbnym ze względu na brak tolerancji smaku cholestyraminy.</p> <p><u>Informacje dodatkowe:</u> Pacjenci włączeni do badania nie przyjmowali żadnych antybiotyków, inhibitorów pompy protonowej ani metforminy przez cały okres badania. U żadnego z pacjentów w okresie trwania badania nie wystąpiła encefalopatia, zapalenie dróg żółciowych lub krwotok z przewodu pokarmowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia bilirubiny;</li> <li>skład i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego na zmiany w poziomie endogennych kwasów żółciowych</li> </ul>

PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych; UDCA – kwas ursodeoksycholowy

### Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych

#### Li 2021

Znaczące zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej zaobserwowano po 4 tygodniach ( $p < 0,001$ , 4 tygodnie vs. wartość wyjściowa). Obniżenie poziomu bilirubiny obserwowano podczas kolejnych wizyt kontrolnych ( $p < 0,0001$ , 16 tygodni vs. wartość wyjściowa;  $p < 0,01$ , 16 tygodni vs. 4 tygodni). Jednocześnie poziomy fosfatazy alkalicznej (ALP) i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGT) zmniejszały się w porównaniu do wartości wyjściowych, umiarkowanie, ale uzyskując różnicę istotną statystycznie względem wartości wyjściowej.

Pacjenci w badaniu byli stratyfikowani zgodnie z medianą uzyskanego spadku poziomu bilirubiny w 16. tygodniu, tj. grupa z wyższą remisją ( $n = 14$ ) i grupa z niższą remisją ( $n = 14$ ). Zaobserwowano obniżenie poziomu obwodowych cytokin zapalnych u pacjentów leczonych cholestyraminą w grupie z wyższą remisją.

Leczenie cholestyraminą istotnie statystycznie zmniejszyło stężenie kwasów żółciowych we krwi (wskaźnik hydrofobowości kwasów żółciowych:  $p < 0,01$  w 4. tygodniu względem wartości wyjściowej;  $p < 0,01$  w 16. tygodniu względem wartości wyjściowej). Leczenie cholestyraminą obniżyło również stosunek kwasu żółciowego związanego z tauryną do kwasu żółciowego związanego z glicyną ( $p = 0,09$ ).

W odniesieniu do powiązań między zmianami mikrobioty, metabolitów i cytokin zapalnych, stwierdzono istotne różnice między dwiema podgrupami w zależności od spadku poziomu bilirubiny ( $p < 0,05$ ). Wzrost liczby bakterii z gatunku *Lachnospiraceae* w mikrobiomie jelit było silnie skorelowane ze wzrostem krążącego kwasu walerianowego i kapronowego, a także towarzyszącym mu spadkiem poziomu cytokin zapalnych, dostarczając dalszych dowodów na to, że kwasy tłuszczowe o krótkim łańcuchu wytwarzane przez zmienioną mikrobiotę wskutek leczenia cholestyraminą w grupie o wyższej remisji (SR) działają przeciwzapalnie i wpływają na zmniejszenie cholestazy.

Ograniczenia badania: niewielka liczba pacjentów, badanie przeprowadzone w populacji chińskiej.

### 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 2021 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. Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego

#### 3.9.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 przegląd systematyczny Dervout 2022, dotyczący pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, opis 2 przypadków Han 2022 z zespołem Alagille'a, publikacje Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024 i Koukoulioti 2021 dotyczące opisów przypadków pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową, retrospektywną analizę serii przypadków pacjentów z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby Nash 2024 i publikację Biglione 2022 z opisem przypadku pacjentki z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby.

Nie odnaleziono publikacji odnoszących się do świądu w przebiegu resekcji części jelita grubego.

Należy zauważyć, iż do przeglądu Dervout 2022 włączono badanie Kondrackiene 2005, dotyczące kobiet chorych na cholestazę ciężarnych i Padova 1984, które zostały uwzględnione w analizie AOTMiT z 2021 r.

Charakterystykę oraz wyniki powyższych badań przedstawiono poniżej.

W raporcie z 2021 r. włączono 2 przeglądy systematyczne: Walker 2020 (oceniający skutki leczenia farmakologicznego u kobiet z wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych w badaniu Kondrackiene 2005) i Patel 2019 (oceniający konwencjonalne strategie leczenia w kontekście świądu skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym w dwóch badaniach RCT: Duncan 1984 i Di Padova 1984) oraz dwa opisy przypadków: Fritzsche 2020 (opis przypadku pacjentki z pierwotną marskością żółciową wątroby) i Ahmadi 2020 (opis przypadku pacjenta z polekowym zapaleniem wątroby).

**Tabela 14. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. cholestyraminy w leczeniu świądu skóry**

Źródło	Metodyka
<b>Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym</b>	
<b>Dervout 2022</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych <u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu interesów	<b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą <b>Cel opracowania:</b> Ocena wpływu leczenia systemowego na świąd cholestatyczny (choroby wątroby o charakterze cholestatycznym). <b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE i Cochrane <b>Kryteria selekcji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne i badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne), które oceniały skuteczność leczenia świądu za pomocą obiektywnej skali wizualnej lub półilościowej.</li> </ul> <b>Włączone badania dot. cholestyraminy:</b> Do przeglądu włączono łącznie 14 randomizowanych badań klinicznych, porównujących terapie aktywne z placebo, jednak żadne z nich nie uwzględniało cholestyraminy, w przypadku której opisano wyniki 3 innych badań. Dwa z nich dotyczyły zastosowania cholestyraminy (Kondrackiene 2005 i Padova 1984, które zostały także uwzględnione w analizie AOTMiT odpowiednio z 2017 r. i 2021 r.), a jedno badanie Yokomori 2019 dotyczyło zastosowania kolestilanu, nowszej żywiczy anionowymiennej (z tej samej grupy związków).
W randomizowanym badaniu Kondrackiene 2005 oceniano efekt leczenia cholestyraminą w porównaniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u 84 kobiet z cholestazą ciężarnych. Cholestyramina w dawce 8 g/dzień zmniejszyła świąd o 50% u 19% pacjentów, w porównaniu	

Źródło	Metodyka
<p>z 66,7% pacjentów w grupie UDCA. Zmniejszenie świądu następowało również wolniej w grupie cholestyraminy: 7–10 dni w porównaniu z 3–4 dniami z UDCA. Oba wyniki były istotne statystycznie (<math>p &lt; 0,005</math>).</p> <p>W badaniu Padova 1984 (podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo) brało udział po 5 pacjentów w obu grupach z cholestazą wewnątrz- i zewnątrzwątrobową. Cholestyraminę podawano 3×3 g/dzień. Raportowano IS zmniejszenie świądu w grupie cholestyraminy (VAS 0–100 mm: –55,7% w 2. tygodniu, –63,6% w 4. tygodniu), podczas gdy w grupie placebo doszło do zwiększenia świądu odpowiednio o +8,7% i +24,7%).</p> <p>W randomizowanym badaniu otwartym Yokomori 2019 uwzględniono 11 chorych ze świądem i pierwotną marskością żółciową wątroby. Pacjenci stosowali UDCA w dawce 600 mg/dzień plus kolestilan w dawce 6,42 g/dzień (6 pacjentów) vs sam UDCA (5 pacjentów). Leczenie skojarzone poprawiło wynik świądu o 70% po 8 tygodniach i było IS bardziej skuteczne niż sam UDCA.</p> <p>Autorzy publikacji wskazują, że cholestyramina jest obecnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, chociaż liczba badań oceniających jej skuteczność jest ograniczona. Cholestyramina jest żywicą anionowymienną, łagodzącą objawy poprzez wiązanie i sekwestrację ogólnoustrojowych soli żółciowych. Jej działanie jest umiarkowane i ma słaby <i>compliance</i> z powodu działań niepożądanych (zaparcia i wzdęcia) i nieprzyjemnego smaku.</p> <p>W podsumowaniu podkreślono, że dostępne dane są bardzo niskiej jakości (wiele badań otwartych i niewiele badań klinicznych) i istnieje duża heterogeniczność w podejściach do leczenia świądu. Duża różnorodność jednostek patologicznych utrudnia analizę leczenia świądu cholestatycznego, ponieważ leczenie musi być dostosowane do etiologii choroby.</p>	

### Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie pozostałych publikacji

- Zespół Alagille'a

#### Han 2022

W publikacji opisano dwa przypadki niemowląt z żółtaczką cholestatyczną jako głównym objawem zespołu Alagille'a, z mutacjami, które nie zostały wcześniej opisane w literaturze. Pierwsze z niemowląt zostało przyjęte z cholestazą w wieku 1 miesiąca i 16 dni z powodu żółtawego przebarwienia twardówki występującego przez ponad 1 miesiąc i jasnych stolców. Po zdiagnozowaniu zespołu Alagille'a i chirurgicznym odprowadzeniu żółci, dziecku podawano metyloprednizolon, witaminę D, kwas ursodeoksycholowy i objawowo cholestyraminę. Po półtora roku obserwacji po zastosowanym leczeniu objawy ustąpiły. Drugie z niemowląt przyjęte do szpitala z cholestazą w wieku 1 miesiąca i 11 dni, po stwierdzeniu u niego żółtawej skóry i twardówki oraz jasnych stolców występujących przez ponad 1 miesiąc. Dziecku po chirurgicznym odprowadzeniu żółci podawano metyloprednizolon, suplementację witaminą D i kwas ursodeoksycholowy. Cholestyraminę podawano doustnie jako leczenie objawowe. Obserwację prowadzono przez 9 miesięcy – skóra i twardówka dziecka były nadal widocznie żółte, stolce nadal jasnożółte, występowało uporczywe swędzenie. Na chwilę publikacji oczekiwało na przeszczep wątroby.

Autorzy publikacji wskazują, że cholestazę początkowo leczy się lekami przeciwświądowymi, najczęściej kwasem ursodeoksycholowym, cholestyraminą, ryfampicyną, ondansetronem i naltreksonem. W nieuleczalnych przypadkach wykazano, że plazmafereza zapewnia tymczasową ulgę od świądu. Leki nie zmieniają naturalnego przebiegu choroby, szacowany wskaźnik przeżycia bez przeszczepu wątroby wynosi około 24% do 18,5 roku życia, co sugeruje potrzebę nowych schematów leczenia.

- Cholestaza wewnątrzwątrobowa

#### Matarazzo 2022

W badaniu przeanalizowano dane sześciu pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową nieznanego pochodzenia, u których odnaleziono mutacje w genie MYO5B, należących do większej kohorty 32 pacjentów, u których odnaleziono mutacje w genach, o których wiadomo, że powodują cholestazę. W momencie początku choroby i ostatniej ocen mediana wieku u tych 6 chorych wynosiła odpowiednio 0,8 roku (0,1–1,5 roku) i 5,2 roku (2,1–16,4 roku). Mediana długości okresu obserwacji wynosiła 4,2 roku (0,8–16,3 roku). Najczęstszymi objawami były świąd, słaby wzrost, hepatomegalia, żółtaczką i stolce hipocholiczne. U dwóch pacjentów wykazano również zajęcie jelit. Transaminazy i bilirubina sprzężona były umiarkowanie podwyższone, kwasy żółciowe w surowicy podwyższone, a GGT pozostało prawidłowe. Jedynie dwóch pacjentów z sześciu opisanych w publikacji otrzymywało cholestyraminę (obok innych leków).

Pierwszy z nich od pierwszych miesięcy życia miał ciężką biegunkę z wzdęciem brzucha i słabym wzrostem i z tego powodu trafił do szpitala w wieku trzech miesięcy. Podczas hospitalizacji obserwowano m.in. silny świąd i hepatomegalię. Rozpoczęto podawanie UDCA, ryfampicyny, FSV i wodorowęglanu sodu w celu leczenia kwasicy metabolicznej, a także wykonano biopsję jelita. Podczas obserwacji wykazywał napady cholestazy związanej z MVID z ciężkim swędzeniem, leczone również cholestyraminą, antyhistaminą i naltreksonem. Utrzymywała się ciężka biegunka z kwasicą metaboliczną, przejściowo wymagająca całkowitego żywienia pozajelitowego. Przeprowadzono próbę leczenia kortykosteroidami, co doprowadziło do poprawy biegunki. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjent miał średni wzrost zgodny z wiekiem (5 lat), bez swędzenia i biegunki. Badania krwi wykazały prawidłowe stężenie bilirubiny, aminotransferazy i TSBA.

Drugi z pacjentów zgłosił się w wieku dwóch miesięcy z biegunką i słabym wzrostem. W wieku 1 roku zaobserwowano silny świąd i hepatomegalię. Rozpoczęto podawanie UDCA, FSV i ryfampicyny. Przez kilka następnych lat pacjent doświadczał wahań świądu i kilku epizodów ostrego zapalenia jelit z zaburzeniami elektrolitowymi i metabolicznymi, które wymagały hospitalizacji, ale ostatecznie ustąpiły samoistnie. Do leczenia dodano cholestyraminę. Kiedy miał 16 lat podczas ostatniej oceny klinicznej, wykazywał łagodną hepatomegalię i prawidłową czynność wątroby. Świąd był dobrze kontrolowany przez ryfampicynę.

#### Molera 2022

W publikacji opisano pięciu pacjentów z miopatią miotubularną sprzężoną z chromosomem X, u których wystąpiła wewnątrzwątrobowa cholestaza w przebiegu naturalnym choroby i objawami, które obejmowały świąd, hipertransaminemię i hiperbilirubinemię przy prawidłowej gamma-glutamylotransferazie, dwóch z nich było leczonych m.in. cholestyraminą.

U pierwszego pacjenta cholestaza wystąpiła w wieku 8 miesięcy i nawrót choroby nastąpił cztery miesiące później z długotrwałą historią intensywnego świądu. Na początku występowała żółtaczka, następnie luźne stolce. Objawy i nieprawidłowości laboratoryjne uległy poprawie po podaniu cholestyraminy 800 mg co 12 godzin, UDCA 18 mg/kg/dzień i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach; został wypisany ze szpitala 16 dni po początkowym badaniu USG. Trzy miesiące później zgłosił się z infekcją układu oddechowego oraz podwyższonym poziomem transaminaz, prawidłowym poziomem GGT i bilirubiny oraz nasilonym świądem. Po leczeniu UDCA i cholestyraminą świąd ustąpił, a transaminazy wróciły do normy. Pozytywna odpowiedź na UDCA i cholestyraminę według autorów sugeruje, że świąd prawdopodobnie miał podłoże wątrobowe. Miesiąc po zgłoszeniu się z infekcją układu oddechowego pacjent nadal przyjmował cholestyraminę w dawce 2,4 g/dzień i był stabilny.

W przypadku drugiego pacjenta w wieku 14 miesięcy wystąpiła ostra żółtaczka twardówki, świąd, zwiększone wydzielanie żółci i hipocholiczne stolce, a całkowite poziomy kwasów żółciowych i bilirubiny w surowicy były podwyższone przy klinicznie nieistotnych wartościach transaminazy i GGT. Cztery dni po leczeniu UDCA 10 mg/kg/dzień, całkowite/bezpośrednie poziomy bilirubiny zmały. Leczenie UDCA kontynuowano do momentu ustąpienia cholestazy. Dwa miesiące później pacjent ponownie zgłosił się z świądem po odstawieniu UDCA i infekcją układu oddechowego. Ponownie podano UDCA i rozpoczęto leczenie cholestyraminą w dawce 2 g/dzień z powodu utrzymującego się świądu (cholestyraminę później odstawiono z powodu normochloremicznej kwasicy metabolicznej). Dziesięć miesięcy później zgłosił się z silnym świądem po infekcji górnych dróg oddechowych i hipocholicznymi stolcami. Leczono go ponownie UDCA i cholestyraminą 175 mg/kg/dzień (zmniejszoną dwa tygodnie później do 80 mg/kg/dzień z powodu normochloremicznej kwasicy metabolicznej) aż do laboratoryjnego i objawowego ustąpienia cholestazy.

#### Abokandil 2024

U 6-miesięcznego chłopca pochodzącego z Afryki występowały od 4 miesięcy postępująca żółtaczka i świąd. Zdiagnozowano u niego postępującą rodzinną cholestazę wewnątrzwątrobową typu 4. Rozpoczęto dietę niskotłuszczową, podawano kwas ursodeoksycholowy, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach i cholestyraminę w maksymalnej dawce. Po pierwszej poprawie wystąpił u niego oporny świąd i pogorszenie jakości życia. W wieku 1 roku pacjent przeszedł chirurgiczne odprowadzenie żółci, co spowodowało wyraźną poprawę.

Wnioski: leczenie chirurgiczne z wykorzystaniem odprowadzenia żółci może być korzystne i opóźnić lub nawet wyeliminować konieczność przeszczepu wątroby.

#### Koukouloti 2021

Opis przypadku dotyczący 47-letniego pacjenta z ciężką postacią opornej na leczenie łagodnej nawracającej cholestazy wewnątrzwątrobowej (BRIC) od 17. roku życia, z atakami żółtaczki występującymi prawie dwa razy w roku i często trwającymi kilka miesięcy, którym towarzyszył nadmierny świąd, zmęczenie i anoreksja ze znaczną utratą masy ciała, a następnie tylko krótkie fazy bezobjawowe. Chory od 21 lat był leczony podczas ataków cholestazy za pomocą dializ molekularnych adsorbentów recyrkulujących albuminę, a w 2007 r. został oceniony pod kątem możliwości przeprowadzenia przeszczepu wątroby. 10 lat przed publikacją artykułu rozpoczęto długotrwałe leczenie cholestyraminą w dawce 4 g dziennie podzieloną na dwie dawki razem z UDCA 1 g podawanym oddzielnie. Podczas obserwacji zauważono niewielkie nasilenia cholestazy z podwyższonym stężeniem całkowitego kwasu żółciowego (TBA) w surowicy, któremu towarzyszył świąd. Za każdym razem, gdy pojawiał się świąd lub obserwowano podwyższenie stężenia TBA, dawkę cholestyraminy zwiększano do 16 g dziennie. Podczas leczenia sporadycznie obserwowane epizody świądu w połączeniu z łagodnie zwiększonym TBA zawsze wracały do normy, po czym następował zanik świądu, a stężenia bilirubiny utrzymywały się w zakresie normy. Pacjent od tego czasu nie doświadczył już żadnych zaostrzeń żółtaczki, nie obserwowano też żadnych skutków ubocznych i został skreślony z listy oczekujących na przeszczep wątroby.

W opinii autorów cholestyramina może nie tylko skrócić epizody żółtaczki w BRIC typu 1, ale także zapobiega ich wystąpieniu. Cholestyramina była bezpieczna i dobrze tolerowana, dlatego może być rozważana jako długoterminowe leczenie profilaktyczne u pacjentów z BRIC z częstymi i/lub ciężkimi atakami cholestazy.

- Cholestatyczne polekowe zapalenie wątroby

#### Nash 2024

Badanie dotyczy retrospektywnej analizy serii przypadków pacjentów z uszkodzeniem wątroby wywołanym lekami, leczonych w Australii w latach 2017–2023. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas do normalizacji biochemii wątroby. Drugorzędnymi punktami końcowymi były hospitalizacja w celu zbadania lub leczenia uszkodzenia wątroby wywołanego lekami, zgon przypisany do uszkodzenia wątroby i przeszczep wątroby.

Zidentyfikowano dwadzieścia trzy przypadki chorych po zastosowaniu sterydów anaboliczno-androgennych, selektywnych modulatorów receptora androgenowego i suplementów dla kulturystów. Pacjentami byli głównie mężczyźni (22/23), ze średnią wieku 30 lat (IQR 26–42). Większość z nich (21/23) miała objawy, głównie żółtaczkę (18/23), świąd (15/23), nudności (11/23), ból brzucha (7/23), letarg (6/23), utratę wagi (5/23) i gorączkę (5/23). Mediana czasu utajenia wystąpienia objawów wynosiła 58 dni (IQR 28–112 dni) od rozpoczęcia przyjmowania leku. Większość pacjentów (17/23) została przyjęta do szpitala. U trzech pacjentów (3/23) rozpoczęto leczenie kortykosteroidami, bez istotnej różnicy w czasie do normalizacji biochemii wątroby. Większość (14/23) pacjentów otrzymała objawowe leczenie świądu kwasem ursodeoksycholowym (10/23), cholestyraminą (6/23), sertralina (3/23), naltreksonem (3/23), lekami przeciwhistaminowymi (3/23) i pregabalina (1/23). Normalizację biochemii wątroby udokumentowano u 20, a pozostałych trzech pacjentów utracono z obserwacji. Mediana czasu do normalizacji biochemii wątroby wynosiła 175 dni (IQR 70–292 dni) od zgłoszenia się. Jeden pacjent (1/23) przeszedł przeszczep wątroby a jeden pacjent został wpisany na listę oczekujących na przeszczep wątroby. Nie odnotowano zgonów.

#### Biglione 2022

W publikacji opisano przypadek 20-letniej pacjentki (z historią choroby afektywnej dwubiegunowej) z zespołem zanikających dróg żółciowych (VBDS), rzadką i poważną postacią przewlekłej cholestatycznej choroby wątroby. U pacjentki po przyjęciu zdiagnozowano wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. Rozpoczęto leczenie systemowymi steroidami, pomimo tego u pacjentki oprócz rosnących wyników testów czynnościowych wątroby rozwinęła się żółtaczką twardówki. Do leczenia dodano cyklosporynę. Do 13. dnia przyjęcia wysypka ustąpiła i nastąpiła poprawa parametrów. Cyklosporyna została odstawiona, a pacjentkę wypisano ze szpitala z zaleceniem przyjmowania prednizonu, ursodiolu 300 i witaminy E. Podczas ambulatoryjnej kontroli 4 dni po wypisie pacjentka zgłosiła nasilający się ból brzucha, nowy świąd, zmęczenie, zawroty głowy związane z pozycją i wielokrotne codzienne szare/ gliniaste wypróżnienia. Badanie fizykalne wykazało nasilenie żółtaczki, tworzenie się siniaków i brak wysypki. Biopsja wątroby wykazała cholestazę wątroby, potwierdzono cholestatyczne uszkodzenie wątroby wywołane lekami, z rozwijającym się VBDS. Pacjentka była leczona ursodiolem, cholestyraminą 4 g dwa razy dziennie i suplementacją witaminową ze zmniejszoną dawką prednizonu i takrolimusu. Rok po wypisie ze szpitala u pacjentki nastąpiła poprawa świądu, a żółtaczką i testy czynnościowe wątroby uległy normalizacji, z wyjątkiem minimalnie podwyższonej bilirubiny pośredniej. Pacjentka nie przyjmowała żadnych leków.

### 3.10. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Informacje na podstawie ulotki Questran

Poniższe informacje pochodzą z ulotki produktu Questran dostępnego na stronie <https://www.medicines.org.uk><sup>3</sup>.

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 zaparć była łagodna, przemijająca i kontrolowana konwencjonalną terapią. Niektórzy pacjenci wymagali tymczasowego zmniejszenia dawki lub przerwania terapii);

<sup>3</sup> Ostatnia aktualizacja: 02 lipca 2024 r. (data dostępu: 31.12.2024 r.)

- 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 i pacjentów z niewydolnością nerek;
  - 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;
- nieznana:
  - anemia;
  - obrzęk;
  - ostre objawy ze strony jamy brzusznej ("ciasto-klejąca masa" w poprzecznicy na zdjęciu rentgenowskim), odbijanie;
  - w drogach żółciowych sporadycznie obserwowano zwapnienie (w tym zwapnienie pęcherzyka żółciowego), zapach spalenizny w moczu.

#### 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.
- Ponieważ cholestyramina może wiązać inne leki podawane jednocześnie, odstęp między podaniem cholestyraminy i innych leków powinien być tak długi, jak to możliwe. Pacjenci powinni przyjmować inne leki co najmniej godzinę przed lub cztery do sześciu godzin po cholestyraminie, aby uniknąć utrudnienia ich wchłaniania.
- Cholestyramina może powodować lub nasilać istniejące wcześniej zaparcia lub powiązane schorzenia, takie jak hemoroidy. U pacjentów z zaparciami należy zmniejszyć dawkę cholestyraminy, ponieważ może ona powodować zaleganie stolca. U pacjentów z objawową klinicznie chorobą tętnic wieńcowych, u których należy unikać parcia na stolec, dawkę tego leku należy dostosować, aby zapobiec zaparciom.

## 3.11. Podsumowanie

### **Biegunka przewlekła**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Merza 2024, dotyczący oceny skuteczności cholestyraminy, kolesewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutynu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM) u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy analizowanymi lekami i placebo w zakresie zmniejszenia dziennej częstotliwości stolca. Do analizy włączono 2 badania RCT dotyczące terapii cholestyraminą. W badaniu Appleby 2017 – cholestyramina w klasycznej formie wpłynęła na zmniejszenie poziomu FGF19 oraz wpłynęła na wyregulowanie poziomu kwasów żółciowych. W badaniu Devarakonda 2019 zarówno kolesewelam, jak i cholestyramina wiązały się z redukcją częstotliwości oddawania stolca, ale tylko kolesewelam wiązał się z poprawą indeksu aktywności choroby Crohna i poprawą jakości życia. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu tropifexor jest najskuteczniejszym lekiem zwiększającym poziom FGF19 i zmniejszającym poziom C4. Liraglutyd okazał się najsilniejszym lekiem zmniejszającym stężenie kwasów żółciowych w kale. Autorzy przeglądu podkreślili konieczność przeprowadzenia większych, wysokiej jakości badań RCT.

Należy podkreślić, że włączone badania charakteryzowała niska liczebność populacji (cholestyraminę w 2 włączonych badaniach w analizowanych dawkach stosowało 17 pacjentów).

Do analizy włączono również 2 jednoramienne badania obserwacyjne – Shiepati 2024 (badanie prospektywne) oraz Vulsteke 2024 (badanie retrospektywne).

Do badania Schiepati 2024 włączono 37 pacjentów leczonych cholestyraminą z powodu biegunki, u których występowało wysokie ryzyko biegunki chologennej (BAD). Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu <sup>75</sup>SeHCAT, a spośród nich u 14 uzyskano wynik pozytywny. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT uzyskiwali początkową odpowiedź na cholestyraminę w ciągu 1-3 mies. i występowała ona częściej niż u pacjentów z ujemnym wynikiem testu SeHCAT (85,7% vs 65,2%), jednak różnice nie uzyskały istotności statystycznej ( $p=0,26$ ). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wykazywali kliniczną odpowiedź na cholestyraminę znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu SeHCAT (100% vs 65,2%,  $p=0,02$ ). Pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wymagali też kontynuacji leczenia cholestyraminą w celu utrzymania remisji klinicznej znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu (71,4% vs 26,1%). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 16 (43,2%) z 37 pacjentów nadal przyjmowało cholestyraminę. W sumie 4 (19,0%) z 21 pacjentów, którzy odstawili cholestyraminę, miało pozytywny wynik testu SeHCAT i odstawiło cholestyraminę z powodu zaparć, ale bez nawrotu biegunki. Pozostałych 17 pacjentów, którzy odstawili cholestyraminę, miało ujemny wynik testu SeHCAT. U wszystkich 14 pacjentów z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wystąpiła i utrzymała się odpowiedź kliniczna na cholestyraminę.

W badaniu Vulsteke 2024 dotyczącym leczenia zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych u 192 z 420 przeanalizowanych pacjentów uzyskano pozytywny wynik testu SeHCAT. Leczenie środkami wiążącymi kwasy żółciowe było skuteczne (całkowita lub częściowa odpowiedź) u 102 pacjentów z BAM (77%) (dla 133 pacjentów dostępne dane follow-up) niezależnie od typu lub nasilenia objawów. U 20 pacjentów (15%) nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie. U 22% pacjentów dane dotyczące wyników leczenia nie były dostępne ze względu na utratę z obserwacji. Leczenie zostało przerwane z powodu nietolerancji u 11 pacjentów (8%) z powodu nietolerancji smaku, nudności, wymiotów i zaparć. Ośmiu pacjentów z ujemnym wynikiem testu <sup>75</sup>SeHCAT było leczonych. U 6 osób uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie (1 całkowita, 5 częściowa).

W ramach opracowania z 2021 r. przedstawiono: 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 przeprowadzonym u pacjentów z biegunką chologenną (pozytywny wynik testu <sup>75</sup>SeHCAT, retencja kwasów żółciowych na poziomie 10%) u 6 z 17 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 u 39 na 139 pacjentów z biegunką przewlekłą 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, podobnie jak w 2021 r., 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 przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań odnoszących się wyłącznie do leczenia cholestyraminą zaburzeń występujących w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Niemniej do opisanego w rozdziale dotyczącym leczenia biegunki przewlekłej przeglądu systematycznego Merza 2024 włączono randomizowane badanie kliniczne Devarakonda 2019, w którym uczestniczyli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W przeglądzie wskazano, że kolesewelam jest skuteczny w leczeniu pooperacyjnego BAM u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zarówno kolesewelam, jak i cholestyramina wiązały się z redukcją częstotliwości oddawania stolca, ale tylko kolesewelam wiązał się z poprawą indeksu aktywności choroby Crohna i poprawą jakości życia.

Do przeglądu dotyczącego leczenia biegunek włączono również badanie Schiepatti 2024, do którego kwalifikowano pacjentów z dużym prawdopodobieństwem występowania BAD m.in. w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w tym resekcją jelita krętego (u 3 pacjentów z 37 występowała choroba Leśniowskiego-Crohna). W badaniu nie podano odrębnych wyników dla tej populacji.

Do badania retrospektywnego Vulsteke 2024 włączono 15 pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna w odcinku jelita krętego oraz 1 pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez stanu zapalnego w jelicie krętym. W badaniu nie podano odrębnych wyników dla analizowanej populacji.

Niemniej w obydwu badaniach leczenie z zastosowaniem cholestyraminy wpłynęło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów.

W 2021 r. 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%). 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, podobnie jak 2021 r. nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Niemniej do badania Schiepatti 2024 włączonego do analizy w zakresie leczenia biegunek przewlekłych włączano pacjentów z typem 1 BAM (w tym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Jednocześnie do badania Vulsteke 2024 włączono 17 pacjentów po resekcji jelita krętego (u 16 pacjentów usunięto odcinek >15 cm, a u 1 <15 cm).

W badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej W 2021 r., 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 ramach niniejszego przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny Masson 2022 analizujący związek pomiędzy lekami hipolipemizującymi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią. Do analizowanego przeglądu włączono 1 RCT – LRC-CPPT 1984 porównujące 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 lat obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie,  $p < 0,001$ ).

W 2021 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, natomiast w ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono wyżej opisane RCT.

### **Pierwotna żółciowa marskość wątroby / pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych**

Do niniejszego opracowania włączono 2 publikacje: przegląd systematyczny Smith 2023 dot. leczenia świądu cholestatycznego w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz badanie obserwacyjne Li 2021 oceniające wpływ cholestyraminy na poziom bilirubiny i zmiany składu i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego.

#### Smith 2023 – przegląd systematyczny

Zgodnie z wynikami badań włączonych do przeglądu systematycznego Smith 2023 znaczącą poprawę skuteczności leczenia świądu cholestyraminą wykazano w trzech z pięciu badań. W jednym z badań RCT Zuin 1991 ( $n=30$ ), cholestyramina IS zmniejszyła świąd oceniany w skali NRS w porównaniu z DEAE- dekstranem ( $p < 0,001$ ), z ustąpieniem świądu u 45,5% pacjentów leczonych cholestyraminą w porównaniu z 36,8% pacjentów otrzymujących DEAE-dekstran. W badaniu Duncan 1984 ( $n = 8$ ) oceniano skumulowane wyniki w skali oceny świądu NRS za ostatnie 10 dni każdego okresu leczenia; średnie skumulowane wyniki były istotnie statystycznie niższe w przypadku cholestyraminy (12,9) i terfenadyny (15,8) w porównaniu z placebo (20,3) ( $p < 0,05$ ) i chlorfeniraminą (19,3). W pozostałych badaniach dotyczących stosowania cholestyraminy włączonych do przeglądu nie przeprowadzono oceny statystycznej wyników. W badaniu Datta 1966 ulgę w zakresie zmniejszenia świądu odnotowano u 14 z 20 pacjentów, częściową ulgę u 3 z 20 pacjentów, brak ulgi u 4 z 20 pacjentów. W badaniu Van Berge Henegouwen 1974 u wszystkich badanych pacjentów ( $N=8$ ) odnotowano poprawę w zakresie świądu (brak świądu,  $n = 7/8$ ; zmniejszona intensywność świądu,  $n = 1/8$ ).

Wnioski autorów: Cholestyramina jest zalecana jako lek pierwszej linii terapii umiarkowanie ciężkiego świądu związanego z PBC i PSC. Dowody potwierdzające jej stosowanie wydają się ograniczone ze względu na brak nowych badań RCT, małą liczebność próby, brak ramion placebo i krótki czas trwania leczenia.

#### Li 2021 – badanie obserwacyjne

Znaczące zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej zaobserwowano po 4 tygodniach ( $p < 0,001$ , 4 tygodnie vs. wartość wyjściowa) stosowania cholestyraminy. Obniżenie poziomu bilirubiny obserwowano również podczas kolejnych wizyt kontrolnych ( $p < 0,0001$ , 16 tydzień vs. wartość wyjściowa;  $p < 0,01$ , 16 tydzień vs. 4 tydzień). Jednocześnie poziomy fosfatazy alkalicznej (ALP) i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGT) zmniejszyły się w porównaniu do wartości wyjściowych, umiarkowanie, ale uzyskując różnicę istotną statystycznie względem wartości wyjściowej.

Pacjenci w badaniu byli stratyfikowani zgodnie z medianą uzyskanego spadku poziomu bilirubiny w 16. tygodniu, tj. grupa z wyższą remisją ( $n = 14$ ) i grupa z niższą remisją ( $n = 14$ ). Zaobserwowano obniżenie poziomu obwodowych cytokin zapalnych u pacjentów leczonych cholestyraminą w grupie z wyższą remisją.

Leczenie cholestyraminą istotnie statystycznie zmniejszyło stężenie kwasów żółciowych we krwi (wskaźnik hydrofobowości kwasów żółciowych:  $p < 0,01$  w 4. tygodniu względem wartości wyjściowej;  $p < 0,01$  w 16. tygodniu względem wartości wyjściowej). Leczenie cholestyraminą obniżyło również stosunek kwasu żółciowego związanego z tauryną do kwasu żółciowego związanego z glicyną ( $p=0,09$ ).

W odniesieniu do powiązań między zmianami mikrobioty, metabolitów i cytokin zapalnych, stwierdzono istotne różnice między dwiema podgrupami w zależności od spadku poziomu bilirubiny ( $p < 0,05$ ). Wzrost liczby bakterii z gatunku *Lachnospiraceae* w mikrobiomie jelit było silnie skorelowane ze wzrostem krążącego kwasu walerianowego i kapronowego, a także towarzyszącym mu spadkiem poziomu cytokin zapalnych, dostarczając dalszych dowodów na to, że kwasy tłuszczowe o krótkim łańcuchu wytwarzane przez zmienioną mikrobiotę wskutek leczenia cholestyraminą w grupie o wyższej remisji (SR) działają przeciwzapalnie i wpływają na zmniejszenie cholestazy.

W wyniku wyszukiwania w 2021 r. 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 z 2021 r. i 2017 r. 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 1 przegląd systematyczny Dervout 2022, dotyczący pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, opis 2 przypadków Han 2022 z zespołem Alagille'a, publikacje Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024 i Koukouliti 2021 dotyczące opisów przypadków pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową, retrospektywną analizę serii przypadków pacjentów z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby Nash 2024 i publikację Biglione 2022 z opisem przypadku pacjentki z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby. Należy zauważyć, iż do przeglądu Dervout 2022 włączono badanie Kondrackiene 2005, dotyczące kobiet chorych na cholestazę ciężarnych, które zostało również uwzględnione w analizie z 2017 r. i Padova 1984, które zostało uwzględnione w analizie AOTMiT z 2021 r.)

Do przeglądu Dervout 2022 włączono randomizowane badanie Kondrackiene 2005, dotyczące 84 kobiet chorych na cholestazę ciężarnych i podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie Padova 1984, obejmujące 10 pacjentów z cholestazą wewnątrz- i zewnątrzwątrobową. W badaniu Kondrackiene 2005 cholestyramina zmniejszyła świąd o 50% u IS mniejszego odsetka pacjentów w porównaniu z UDCA. W badaniu Padova 1984 odnotowano IS zmniejszenie świądu w grupie cholestyraminy vs placebo. W przeglądzie Dervout 2022 wskazano, że cholestyramina jest obecnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, chociaż liczba badań oceniających jej skuteczność jest ograniczona.

W przypadku zespołu Alagille'a w opisie przypadków Han 2022, u jednego pacjenta (niemowlęcia) objawy choroby ustąpiły po zastosowaniu m.in. cholestyraminy, natomiast u drugiego z niemowląt pomimo zastosowanego leczenia (w tym cholestyraminy) objawy, w tym świąd utrzymywały się, dziecko zostało wpisane na listę oczekujących na przeszczep wątroby.

W publikacjach dotyczących cholestazy wewnątrzwątrobowej po leczeniu m.in. także cholestyramina zaobserwowano ustąpienie objawów u trzech pacjentów pediatrycznych (Matarazzo 2022, Molera 2022), w przypadku jednego dziecka pomimo zastosowanej cholestyraminy świąd był dobrze kontrolowany przez ryfampicynę (Matarazzo 2022), natomiast u jednego dziecka wyraźną poprawę spowodowało dopiero chirurgiczne odprowadzenie żółci (Abokandil 2024). W przypadku pacjenta dorosłego długoterminowo stosowana cholestyramina zapobiegła nawrotom choroby (Koukouliti 2021).

W przypadku cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby w retrospektywnej analizie serii przypadków pacjentów z uszkodzeniem wątroby wywołanym lekami (Nash 2023), 6/23 dorosłych pacjentów otrzymywało objawowo cholestyraminę. Normalizację biochemii wątroby udokumentowano u 20 pacjentów, a pozostałych trzech pacjentów utracono z obserwacji. W przypadku pacjentki leczonej cholestyraminą z powodu cholestatycznego uszkodzenia wątroby wywołanego lekami, rok po wypisie i leczeniu m.in. cholestyraminą zaobserwowano ustąpienie świądu (Biglione 2022).

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

W raporcie z 2021 r. włączono 2 przeglądy systematyczne: Walker 2020 (uwzględniający opisane powyżej badanie Kondrackiene 2005) i Patel 2019 (oceniający konwencjonalne strategie leczenia w kontekście świądu skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, w którym uwzględniono opisane powyżej badanie Padova 1984 i badanie Duncan 1984) oraz dwa opisy przypadków: Fritzsche 2020 (opis przypadku pacjentki z pierwotną marskością żółciową wątroby, u której cholestyramina spowodowała ustąpienie świądu) i Ahmadi 2020 (opis przypadku pacjenta z polekowym zapaleniem wątroby, gdzie przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii). W badaniu Duncan 1984 wykazano, iż średni skumulowany wynik dla świądu był statystycznie istotnie niższy w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo. Autorzy publikacji Patel 2019 podali też, 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.

**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 wcześniejszymi raportami. Dodatkowo większość doniesień stanowi prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oraz opisy przypadków.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad opracowaniem, w związku z faktem, iż stanowi ono opracowanie cykliczne, nie zwrócono się do ekspertów o opinię.

## 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.1411.2024.1.KSz) w 2023 r. wydano łącznie 88 zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę (patrz: Tabela 2) dla 75 pacjentów w analizowanych wskazaniach. Szczegóły przedstawiono również w tabeli poniżej.

W raporcie z 2021 r. przedstawiono informacje dotyczące liczby wydanych zgód na refundację ocenianych produktów leczniczych w poszczególnych wskazaniach, jednakże nie określono jaką liczbę opakowań sprowadzono, stąd nie można na podstawie dostępnych danych określić, ile wyniosły wówczas wydatki płatnika. Niemniej liczba wydanych zgód wyniosła wówczas łącznie 186 i była ponad 2-krotnie wyższa niż w 2023 r. Natomiast w raporcie z 2018 r. wskazano, że łącznie w latach 2016-2017 w ramach procedury importu docelowego sprowadzono leki zawierające cholestyraminę dla 171 pacjentów, przy czym należy mieć na uwadze, że liczbę unikalnych numerów PESEL podano w obrębie wskazań i na podstawie otrzymanych danych nie można stwierdzić, czy jeden pacjent nie został uwzględniony w kilku ocenianych wskazaniach. Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że liczebność populacji, która otrzymała zgodę na refundację cholestyraminy w 2023 r. uległa zmniejszeniu względem lat poprzednich.

**Tabela 15. Łączna liczba zgód na refundację leków zawierających cholestyraminę sprowadzanych w ramach importu docelowego w 2023 r.**

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opakowania	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Liczba opakowań	Cena netto opakowanie <sup>^</sup> [PLN]
Vasosan P	granulat, saszetki 5,4 g, opakowanie po 50 saszetek	6	4	30	190,59
Vasosan P	granulat, puszka á 400 g	8	7	27	169,97
Vasosan S	granulat, saszetki á 54 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-	151,12
Vasosan S	granulat, puszka á 400 g	16	12	89	169,97
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	36	23	63	262,43
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-	136,77
Questran	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	11	10	49	108,69
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	-	-	-	103,88
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	11	9	61	186,77
<b>Suma</b>		<b>88</b>	<b>75</b>	-	-

<sup>^</sup> szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. ceny śsspz pochodzą z raportu z ZSMOPL)

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie leku zawierającego cholestyraminę zrefundowane w procedurze importu docelowego (patrz: tabela poniżej) oraz ile wyniosła refundacja wskazanych leków w 2023 r.

Tabela 16. Koszt opakowania leków zawierających cholestyraminę

Nazwa	Koszt opakowania zbiorczego						
	CHB <sup>^</sup> [PLN]	CD* [PLN]	CD# [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego* [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego# [PLN]
Vasosan P	190,59	207,8548	208,88	Ryczałt (za opakowanie jednostkowe)	3,20	204,6548	205,68
Vasosan P	169,97	186,7193	187,69			183,5193	184,49
Vasosan S	151,12	167,176	168,13			163,976	164,93
Vasosan S	169,97	186,7193	187,69			183,5193	184,49
Quantalan	262,43	281,4908	282,70			278,2908	279,50
Quantalan	136,77	152,1085	153,06			148,9085	149,86
Questran	108,69	122,6245	123,57			119,4245	120,37
Colestyramin-Ratiopharm	103,88	117,574	118,52			114,374	115,32
Colestyramin-Ratiopharm	186,77	203,9393	204,96			200,7393	201,76

<sup>^</sup> zgodnie z pismem MZ (PLD.45340.1411.2024.1.KSz) cena leków zawierających cholestyraminę to cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

\* uwzględniono marże obowiązujące do 31.12.2024 r.

# uwzględniono marże obowiązujące od 1.01.2025 r.

Przy przyjęciu kwot refundacji płatnika publicznego za opakowania leków zawierających cholestyraminę jak w tabeli powyżej, kwota refundacji dla płatnika publicznego za opakowania sprowadzone w 2023 r. wyniosła 63 057,09 zł (przy uwzględnieniu marż detalicznych obowiązujących do 31.12.2024 r.). Dane z poprzednich lat sugerują, że kwota ta nie ulegnie wzrostowi w kolejnych latach.

Ze względu na fakt, że oceniane leki stosowane są u dzieci i dorosłych w różnym wieku i masie ciała, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie oraz zmienny czas i sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia, oszacowanie liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia w przypadku różnych wskazań nie jest możliwe.

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią ważoną cenę za opakowanie sprowadzone w 2023 r. (198,70 zł), liczbę opakowań leków zawierających cholestyraminę przypadającą na jednego pacjenta rocznie (4,25 opak.) oraz średni roczny koszt ich stosowania u jednego pacjenta niezależnie od rozpoznania, który wyniósł 845,14 zł / rok.

## 6. Kluczowe informacje

### 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. 2024 poz. 146 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.10.2021 (nr zlecenia w BIP 33/2021).

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

Ocenianą technologię stanowi cholestyramina stosowana we wskazaniach:

- biegunka przewlekła;
- 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 zapalenie dróg żółciowych;
- świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille'a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego;
- wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV.

Należy mieć na uwadze, że obecnie analizowane zlecenie różni się nieznacznie od zlecenia z 2021 r. Obecnie ocenie nie podlega postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa jako odrębne wskazanie – niemniej mieści się ono we wskazaniu: świąd skóry. Jednocześnie obecnie nie określono przyczyn biegunki przewlekłej, a także określono dyslipidemię jako hipercholesterolemię u osób, które nie mogą otrzymywać statyn (zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT), a nie jak we wcześniejszym zleceniu: dyslipidemia, w tym: hiperlipidemia mieszana, hipercholesterolemia.

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, podobnie jak w opracowaniu z 2021 r. wskazania określone w zleceniu MZ potraktowano jako tożsame.

Na podstawie opracowania nr OT.4211.10.2021 Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 48/2021 z dnia 26 kwietnia 2021 roku dla produktów zawierających cholestyraminę dla wskazań: 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 hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn, pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego. Rada uznała jednocześnie za niezasadne wydawanie zgód na refundację leków we wskazaniach: dyslipidemia, w tym hiperlipidemia mieszana, wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa.

Natomiast Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. dla większości wskazań. Niemniej dla wskazań: wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV, świąd skóry w przebiegu zespołu Alagille'a, postępująca rodzinna cholestaza



wewnątrzwątrobowa pozytywna rekomendacja była warunkowana zastosowaniem w populacji, w której wykorzystano wszystkie dostępne technologie. A jednocześnie Prezes Agencji nie zarekomendował wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina w dyslipidemii, w tym hiperlipidemii mieszanej.

## **Rekomendacje kliniczne**

### Biegunka przewlekła

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 2 publikacje na temat zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia biegunki przewlekłej: ACG 2021 dotyczące leczenia objawów zespołu jelita drażliwego i JGA 2023 dotyczące postępowania w przewlekłej biegunce o różnej etiologii.

W publikacji ACG 2021 nie rekomendowano stosowania substancji z grupy środków wiążących kwasy żółciowe (do której należy cholestyramina) do leczenia zespołu jelita drażliwego z występowaniem biegunki (IBS-D). Z kolei wytyczne JGA 2023 wspomniały jedynie o pozytywnym zastosowaniu cholestyraminy w biegunce chologennej, jednak rekomendacje skupiały się na innych rodzajach biegunek, dla których cholestyramina nie została wymieniona jako opcja leczenia.

W ramach poprzedniego raportu opisane wytyczne rekomendowały stosowanie cholestyraminy w terapii biegunki chologennej i u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po resekcji jelita krętego i z biegunką wskazującą na zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych (CAG 2020 i BSG 2019).

### Choroba Hirschsprunga

W odnalezionych wytycznych APSA 2024 wskazuje się na możliwość zastosowania cholestyraminy w celu poprawy konsystencji stolca oraz jako środek zapobiegający problemom skórny.

W wytycznych zidentyfikowanych w ramach poprzedniego raportu nie odniesiono się do stosowania cholestyraminy ani innych terapii z zastosowaniem substancji wiążących kwasy żółciowe.

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się do stosowania terapii cholestyraminą lub ogółem substancjami wiążącymi kwasy żółciowe w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Zgodnie z wytycznymi BSG 2019 i ESPEN 2020 odnalezionymi w ramach poprzedniego raportu zastosowanie cholestyraminy zalecane jest u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna po resekcji jelita krętego. Natomiast według kanadyjskich wytycznych CAG 2020 stosowanie substancji wiążących kwasy żółciowe (w tym cholestyraminy) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna z rozległym zajęciem jelita krętego lub po resekcji nie jest rekomendowane.

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

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania cholestyraminy bądź grupy substancji wiążących kwasy żółciowe. Podobne wyniki wyszukiwania uzyskano w ramach poprzedniej aktualizacji. 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. Szczegóły przedstawiono powyżej w opisie postępowania w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna. W 4 rekomendacjach dotyczących postępowania po resekcji odcinka jelita krętego zidentyfikowanych w 2017 r. cholestyramina była zalecana jako lek przeciwbiegunkowy.

### Dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn

W publikacji CCS 2021 wspomniano, że substancje wiążące kwasy żółciowe są opcją do zastosowania w tym wskazaniu. Z kolei w wytycznych CSH 2021 wskazano, że cholestyramina może być pomocna w leczeniu dyslipidemii.

W 2021 r. tylko jeden dokument wytycznych europejskich odnosił się do możliwości zastosowania cholestyraminy (ESC/EAS 2019) obok statyn, podkreślając, że jej skuteczność potwierdziły badania, wskazujące, że maksymalna dawka cholestyraminy obniża stężenie LDL-C o 18-25%, bez istotnego wpływu na poziom HDL-C.

### Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

W wytycznych europejskich EASL 2022 nie odniesiono się do możliwości zastosowania ocenianej substancji. Z kolei rekomendacje amerykańskie zalecają terapię lekami wiążącymi kwasy żółciowe jako terapię początkową u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych.

Odnalezione w poprzedniej aktualizacji 4 dokumenty wytycznych jako postępowanie w zapaleniu dróg żółciowych zalecają stosowanie cholestyraminy w maksymalnej dawce 16 g dziennie. Wytyczne BSG 2018 zwracają uwagę, iż przyjmowanie cholestyraminy w ciąży jest uważane za bezpieczne, chociaż dane w tym zakresie są ograniczone.

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

Odnaleziono 3 dokumenty dotyczące postępowania w przebiegu marskości wątroby (BSG 2023, NICE 2023 i AASLD 2021). Wyłącznie w brytyjskich rekomendacjach BSG 2023 wskazano, że cholestyramina jest opcją leczenia świądu, będącego symptomem chorób wątroby.

W wyniku poprzedniego 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.

#### Świąd skóry

Odnalezione dokumenty (CSH 2021, AAFP 2022 i EASL 2024) rekomendują zastosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu związanego z cholestatyczną chorobą wątroby, według CSH 2021 cholestyramina uznawana jest za lek pierwszego rzutu. Wytyczne europejskie wskazują cholestyraminę jako opcję leczenia świądu, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

W wyniku poprzedniego 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. Wszystkie dokumenty rekomendowały stosowanie cholestyraminy w leczeniu świądu towarzyszącemu chorobie cholestatycznej wątroby.

Ponadto w wytycznych zaprezentowanych w ramach poprzedniego raportu (Gunaydin 2018) cholestyramina wymieniana była jako jedna z zalecanych opcji w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Wśród innych zalecanych terapii wymieniono m.in. kwas ursodeoksycholowy i ryfampicynę.

#### **Wskazanie dowodów naukowych**

W dniach 18-27 grudnia 2024 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 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 12.04.2021 r., tj. włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby opracowania nr OT.4211.10.2021.

#### Biegunka przewlekła

Do niniejszego raportu włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Merza 2024, dotyczący oceny skuteczności cholestyraminy, kolosewalemu, tropifeksoru, loperamidu, liraglutynu lub ich kombinacji w leczeniu zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych (BAM) u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. Metaanaliza wykazała brak IS różnic pomiędzy analizowanymi lekami i placebo w zakresie zmniejszenia dziennej częstotliwości stolca. Do analizy włączono 2 badania RCT dotyczące terapii cholestyraminą. W badaniu Appleby 2017 – cholestyramina w klasycznej formie wpłynęła na zmniejszenie poziomu FGF19 oraz wpłynęła na wyregulowanie poziomu kwasów żółciowych. W badaniu Devarakonda 2019 zarówno kolesewelam, jak i cholestyramina wiązały się z redukcją częstotliwości oddawania stolca, ale tylko kolesewelam wiązał się z poprawą indeksu aktywności choroby Crohna i poprawą jakości życia.

Do analizy włączono również 2 jednoramienne badania obserwacyjne – Shiepati 2024 (badanie prospektywne) i Vulsteke 2024 (badanie retrospektywne).

Do badania Shiepati 2024 włączono 37 pacjentów leczonych cholestyraminą z powodu biegunki, u których występowało wysokie ryzyko biegunki chologennej (BAD). Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu <sup>75</sup>SeHCAT, a spośród nich u 14 uzyskano wynik pozytywny. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wykazywali kliniczną odpowiedź na cholestyraminę znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu SeHCAT (100% vs 65,2%, p= 0,02). Pacjenci z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wymagali też kontynuacji leczenia cholestyraminą w celu utrzymania remisji klinicznej znacznie częściej niż pacjenci z ujemnym wynikiem testu (71,4% vs 26,1%). U wszystkich 14 pacjentów z dodatnim wynikiem testu SeHCAT wystąpiła i utrzymała się odpowiedź kliniczna na cholestyraminę.

W badaniu Vulsteke 2024 dotyczącym leczenia zespołu złego wchłaniania kwasów żółciowych u 192 z 420 przeanalizowanych pacjentów uzyskano pozytywny wynik testu SeHCAT. Leczenie środkami wiążącymi kwasy żółciowe było skuteczne (całkowita lub częściowa odpowiedź) u 102 pacjentów z BAM (77%) (dla 133 pacjentów dostępne dane follow-up) niezależnie od typu lub nasilenia objawów. U 20 pacjentów (15%) nie zaobserwowano

odpowiedzi na leczenie. Leczenie zostało przerwane z powodu nietolerancji u 11 pacjentów (8%) z powodu nietolerancji smaku, nudności, wymiotów i zaparć. Ośmiu pacjentów z ujemnym wynikiem testu <sup>75</sup>SeHCAT było leczonych. U 6 osób uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie (1 całkowita, 5 częściowa).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w 2021 r. 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 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

Podobnie jak w 2021 r. 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 przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań odnoszących się wyłącznie do leczenia cholestyraminą zaburzeń występujących w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Niemniej do opisanego w rozdziale dotyczącym leczenia biegunki przewlekłej przeglądu systematycznego Merza 2024 włączono randomizowane badanie kliniczne Devarakonda 2019, w którym uczestniczyli pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W badaniu cholestyramina wiązała się z redukcją częstotliwości oddawania stolca.

Do przeglądu dotyczącego leczenia biegunek włączono również badanie Schiepati 2024, do którego kwalifikowano pacjentów z dużym prawdopodobieństwem występowania BAD, w tym w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna (u 3 pacjentów z 37 występowała choroba Leśniowskiego-Crohna) oraz badanie Vulsteke 2024, do którego włączono 15 pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna w odcinku jelita krętego oraz 1 pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez stanu zapalnego w jelicie krętym. W obydwu badaniach leczenie z zastosowaniem cholestyraminy wpłynęło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów.

W 2021 r. 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

W wyniku wyszukiwania, podobnie jak 2021 r. nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Niemniej do badania Schiepati 2024 włączonego do analizy w zakresie leczenia biegunek

przewlekłych włączano pacjentów z typem 1 BAM (w tym pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Jednocześnie do badania Vulsteke 2024 włączono 17 pacjentów po resekcji jelita krętego (u 16 pacjentów usunięto odcinek >15 cm, a u 1 <15 cm).

W badaniu Mena-Bares 2019 włączonym do analizy klinicznej W 2021 r., 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: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn

W ramach niniejszego opracowania odnaleziono przegląd systematyczny Masson 2022 analizujący związek pomiędzy lekami hipolipemizującymi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub ciężką pierwotną hipercholesterolemią. Do analizowanego przeglądu włączono 1 RCT – LRC-CPPT 1984 porównujące 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 lat obniża ryzyko śmierci z powodu choroby wieńcowej i zawału serca o 19% (wynik istotny statystycznie,  $p < 0,001$ ).

W 2021 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, natomiast w ramach raportu OT.4311.12.2017 opisano przegląd systematyczny Sando 2015, do którego włączono wyżej opisane RCT.

#### Pierwotna żółciowa marskość wątroby/ Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Do niniejszego opracowania włączono 2 publikacje: przegląd systematyczny Smith 2023 dotyczący leczenia świądu cholestazy w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz badanie obserwacyjne Li 2021 oceniające wpływ cholestyraminy na poziom bilirubiny i zmiany składu i funkcjonalne reakcje mikrobiomu jelitowego.

Zgodnie z wynikami badań włączonych do przeglądu systematycznego Smith 2023 znaczącą poprawę skuteczności leczenia świądu cholestazy cholestyraminą wykazano w trzech z pięciu badań. W jednym z badań RCT Zuin 1991 ( $n=30$ ), cholestyramina IS zmniejszyła świąd oceniany w skali NRS w porównaniu z DEAE - dekstranem ( $p < 0,001$ ), z ustąpieniem świądu u 45,5% pacjentów leczonych cholestyraminą w porównaniu z 36,8% pacjentów otrzymujących DEAE-dekstran. W badaniu Duncan 1984 ( $n = 8$ ), za pomocą skali oceny świądu NRS oceniano skumulowane wyniki za ostatnie 10 dni każdego okresu leczenia; średnie skumulowane wyniki były znacząco niższe w przypadku cholestyraminy (12,9) i terfenadyny (15,8) w porównaniu z placebo (20,3) ( $p < 0,05$ ) i chlorfeniraminą (19,3). W pozostałych badaniach dla cholestyraminy włączonych do przeglądu nie przeprowadzono oceny statystycznej wyników. W badaniu Datta 1966 ulgę w zakresie zmniejszenia świądu odnotowano u 14 z 20 pacjentów, częściową ulgę u 3 z 20 pacjentów, brak ulgi u 4 z 20 pacjentów. W badaniu Van Berge Henegouwen 1974 u wszystkich badanych pacjentów ( $N=8$ ) odnotowano poprawę w zakresie świądu (brak świądu,  $n = 7/8$ ; zmniejszona intensywność świądu,  $n = 1/8$ ). Wnioski autorów: Cholestyramina jest zalecana jako lek pierwszej linii terapii umiarkowanie ciężkiego świądu związanego z PBC i PSC. Dowody potwierdzające jej stosowanie wydają się ograniczone ze względu na brak nowych badań RCT, małą liczebność próby, brak ramion placebo i krótki czas trwania leczenia.

W badaniu Li 2021 znaczące zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej zaobserwowano po 4 tygodniach ( $p < 0,001$ , 4 tygodnie vs. wartość wyjściowa) stosowania cholestyraminy. Obniżenie poziomu bilirubiny obserwowano również podczas kolejnych wizyt kontrolnych ( $p < 0,0001$ , 16 tydzień vs. wartość wyjściowa;  $p < 0,01$ , 16 tydzień vs. 4 tydzień). Jednocześnie poziomy fosfatazy alkalicznej (ALP) i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy (GGT) zmniejszyły się w porównaniu do wartości wyjściowych, umiarkowanie, ale uzyskując różnicę istotną statystycznie względem wartości wyjściowej. Leczenie cholestyraminą istotnie statystycznie zmniejszyło stężenie kwasów żółciowych we krwi (wskaźnik hydrofobowości kwasów żółciowych:  $p < 0,01$  w 4. tygodniu względem wartości wyjściowej;  $p < 0,01$  w 16. tygodniu względem wartości wyjściowej). Leczenie cholestyraminą obniżyło również stosunek kwasu żółciowego związanego z tauryną do kwasu żółciowego związanego z glicyną ( $p = 0,09$ ).

W wyniku wyszukiwania w 2021 r. 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 z 2021 r. i 2017 r. 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 1 przegląd systematyczny Dervout 2022, dotyczący pacjentów ze świądem skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, opis 2 przypadków Han 2022 z zespołem Alagille'a, publikacje Matarazzo 2022, Molera 2022, Abokandil 2024 i Koukouloti 2021 dotyczące opisów przypadków pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową, retrospektywną analizę serii przypadków pacjentów z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby Nash 2024 i publikację Biglione 2022 z opisem przypadku pacjentki z cholestatycznym polekowym zapaleniem wątroby. Należy zauważyć, iż do przeglądu Dervout 2022 włączono badanie Kondrackiene 2005, dotyczące kobiet chorych na cholestazę ciężarnych, które zostało również uwzględnione w analizie z 2017 r. i Padova 1984, które zostało uwzględnione w analizie AOTMiT z 2021 r.)

Do przeglądu Dervout 2022 włączono randomizowane badanie Kondrackiene 2005, dotyczące 84 kobiet chorych na cholestazę ciężarnych i podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie Padova 1984, obejmujące 10 pacjentów z cholestazą wewnątrz- i zewnątrzwątrobową. W badaniu Kondrackiene 2005 cholestyramina zmniejszyła świąd o 50% u IS mniejszego odsetka pacjentów w porównaniu z UDCA. W badaniu Padova 1984 odnotowano IS zmniejszenie świądu w grupie cholestyraminy vs placebo. W przeglądzie Dervout 2022 wskazano, że cholestyramina jest obecnie terapią pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, chociaż liczba badań oceniających jej skuteczność jest ograniczona.

W przypadku zespołu Alagille'a w opisie przypadków Han 2022, u jednego pacjenta (niemowlęcia) objawy choroby ustąpiły po zastosowaniu m.in. cholestyraminy, natomiast u drugiego z niemowląt pomimo zastosowanego leczenia (w tym cholestyraminy) objawy, w tym świąd utrzymywały się, dziecko zostało wpisane na listę oczekujących na przeszczep wątroby.

W publikacjach dotyczących cholestazy wewnątrzwątrobowej po leczeniu m.in. także cholestyraminą zaobserwowano ustąpienie objawów u trzech pacjentów pediatrycznych (Matarazzo 2022, Molera 2022), w przypadku jednego dziecka pomimo zastosowanej cholestyraminy świąd był dobrze kontrolowany przez ryfampicynę (Matarazzo 2022), natomiast u jednego dziecka wyraźną poprawę spowodowało dopiero chirurgiczne odprowadzenie żółci (Abokandil 2024). W przypadku pacjenta dorosłego długoterminowo stosowana cholestyramina zapobiegła nawrotom choroby (Koukouloti 2021).

W przypadku cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby w retrospektywnej analizie serii przypadków pacjentów z uszkodzeniem wątroby wywołanym lekami (Nash 2023), 6/23 dorosłych pacjentów otrzymywało objawowo cholestyraminę. Normalizację biochemii wątroby udokumentowano u 20 pacjentów, a pozostałych trzech pacjentów utracono z obserwacji. W przypadku pacjentki leczonej cholestyraminą z powodu cholestatycznego uszkodzenia wątroby wywołanego lekami, rok po wypisie i leczeniu m.in. cholestyraminą zaobserwowano ustąpienie świądu (Biglione 2022).

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

W raporcie z 2021 r. włączono 2 przeglądy systematyczne: Walker 2020 (uwzględniający opisane powyżej badanie Kondrackiene 2005) i Patel 2019 (oceniający konwencjonalne strategie leczenia w kontekście świądu skóry w przebiegu chorób wątroby o charakterze cholestatycznym, w którym uwzględniono opisane powyżej badanie Padova 1984 i badanie Duncan 1984) oraz dwa opisy przypadków: Fritzsche 2020 (opis przypadku pacjentki z pierwotną marskością żółciową wątroby, u której cholestyramina spowodowała ustąpienie świądu) i Ahmadi 2020 (opis przypadku pacjenta z polekowym zapaleniem wątroby, gdzie przyjmowanie cholestyraminy zostało przerwane z powodu wystąpienia nieprzyjemnego smaku w ustach i braku efektu terapii). W badaniu Duncan 1984 wykazano, iż średni skumulowany wynik dla świądu był statystycznie istotnie niższy w grupie cholestyraminy w porównaniu z grupą placebo. Autorzy publikacji Patel 2019 podali też, 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.

## Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad opracowaniem nie zwrócono się do ekspertów o opinie.

### Technologie alternatywne

Biorąc pod uwagę grupę leków, do której należy cholestyramina, tj. żywice jonowymienne, jako główne technologie alternatywne można wskazać inne substancje należące do tej grupy leków, a więc kolestypol i kolesewelam.

W Polsce nie jest zarejestrowany żaden preparat kolestypolu. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem kolesewelamu jest Cholestagel, lek ten nie jest jednak objęty refundacją. Nie odnaleziono także informacji o dostępności leku Cholestagel w Polsce oraz o cenie tego preparatu przy 100% odpłatności pacjenta. Cholestagel zarejestrowany jest we wskazaniach:

- w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3- metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyną) jest wskazany w leczeniu uzupełniającym leczenie dietetyczne w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii.
- w monoterapii jest wskazany łącznie z dietą w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL-C u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana.
- może być stosowany w skojarzeniu z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną.

Część odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia substancje wiążące kwasy żółciowe, w tym także cholestyraminę jako opcję leczenia we wszystkich analizowanych wskazaniach (lub ich konkretnych przypadkach).

Wskazane w wytycznych pozostałe substancje stosowane w przypadku konkretnych wskazań to: loperamid lub difenoksylat/atropina (choroba Hirschsprung); ezetymib (dyslipidemia); sertralina, naltrekson, ryfampicyna (pierwotna żółciowa marskość wątroby/ pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych); ryfampicyna, naltrekson, sertralina (wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV); kwas ursodeoksycholowy ryfampicyna, inhibitory IBAT, leki przeciwhistaminowe, sertralina, naltrekson, chaperony, fibraty (świąd). Wymienione powyżej substancje obejmują szeroko dostępne leki (część z nich jest refundowana w Polsce), ponadto niektóre z nich posiadają inne wskazania zarejestrowane do stosowania aniżeli omawiane w niniejszym raporcie. Ponadto należy zauważyć, że są to substancje o różnym mechanizmie działania, w niektórych przypadkach są stosowane równocześnie.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2023 r. wydano łącznie 88 zgód na refundację produktów zawierających cholestyraminę dla 75 pacjentów w analizowanych wskazaniach.

Kwota refundacji za opakowania sprowadzone w 2023 r. wyniosła 63 057,09 zł (przy uwzględnieniu marż detalicznych obowiązujących do 31 grudnia 2024 r.). Dane z poprzednich lat sugerują, że kwota ta nie ulegnie wzrostowi w kolejnych latach.

Ze względu na to, że oceniane leki stosowane są u dzieci i dorosłych w różnym wieku i masie ciała, co bezpośrednio przekłada się na ich dawkowanie oraz zmienny czas i sposób stosowania dobrany indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia, oszacowanie liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia w przypadku różnych wskazań nie jest możliwe. Koszt, jaki ponosi płatnik publiczny za każde opakowanie leku zawierającego cholestyraminę zrefundowane w procedurze importu docelowego oszacowano na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji.

W związku z powyższym, na podstawie danych przekazanych w zleceniu MZ poglądowo oszacowano średnią ważoną cenę za opakowanie sprowadzone w 2023 r. (198,70 zł), liczbę opakowań leków zawierających cholestyraminę przypadającą na jednego pacjenta rocznie (4,25 opak.) oraz średni roczny koszt ich stosowania u jednego pacjenta niezależnie od rozpoznania, który wyniósł 845,14 zł / rok.

## 7. Źródła

Badania	
Biegunka przewlekła	
Merza 2024	Merza N, Saab O, Nawras Y., et al., Evaluation of Alternative Treatment Strategies for Bile Acid Malabsorption in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Network Meta-Analysis, <i>J Clin Med Res.</i> 2024 Mar 16;16(2-3):33–45
Schiepatti 2024	Schiepatti A, Bossert I, Cincotta M, et al. Comparison between SeHCAT test and clinical response to cholestyramine in patients with chronic diarrhea and high suspicion of bile acid malabsorption: A single-center prospective study. <i>J Dig Dis.</i> 2024;25(5):279-284. doi:10.1111/1751-2980.13289284
Vulsteke 2024	Vulsteke F., Gerssem R., Arts J., Vanuystel T., Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine ( <sup>75</sup> SeHCAT) scans, a retrospective single-centre experience, <i>Acta Gastro-Enterologica Belgica</i> , vol. 87, July - September 2024
Dyslipidemia, w tym: hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn	
Masson 2022	Masson W, Corral P, Barbagelata L., et al., Reduction of cardiovascular events with the use of lipid-lowering medication in patients with familial hypercholesterolemia or severe primary hypercholesterolemia: A systematic review, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> (2022) 16, 562–573
Pierwotna żółciowa marskość wątroby / pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
Li 2021	Li, B., Zhang, J., Chen, Y., Wang, Q., Yan, L., Wang, R., Ma, X. (2021). Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary Cholangitis. <i>Gut Microbes</i> , 13(1). <a href="https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1946366">https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1946366</a>
Smith 2023	Smith HT, de Souza AR, Thompson AH, McLaughlin MM, Dever JJ, Myers JA, Chen JV. Cholestatic Pruritus Treatments in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Literature Review. <i>Dig Dis Sci.</i> 2023 Jun;68(6):2710-2730. doi: 10.1007/s10620-023-07862-z. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933112; PMCID: PMC10024020.
Świąd skóry w przebiegu: cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, zespołu Alagille'a, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego	
Abokandil 2024	Abokandil, M.A., Waheeb, S., Zaghloul, W. et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4: a case report. <i>J Med Case Reports</i> 18, 434 (2024). <a href="https://doi.org/10.1186/s13256-024-04662-5">https://doi.org/10.1186/s13256-024-04662-5</a>
Biglione 2022	Biglione B, Cucka B, Shi C, Kroshinsky D. Jaundice and morbilliform eruption in a 20-year-old female. <i>JAAD Case Rep.</i> 2022 Aug 19;31:46-48. doi: 10.1016/j.jdc.2022.08.015. PMID: 36505032; PMCID: PMC9731974.
Dervout 2022	Dervout C, Boulais N, Barnetche T, Nousbaum JB, Brenaut E, Misery L. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2022 Feb 22;102:adv00653. doi: 10.2340/actadv.v102.310. PMID: 35088869; PMCID: PMC9609979.
Han 2022	Han Y, Zhu K, Wu H, Chen B, Hu S, Lai D and Tou J (2022) Case Report: Novel JAG1 gene mutations in two infants with alagille syndrome characterized by cholestasis. <i>Front. Pediatr.</i> 10:1017647. doi: 10.3389/fped.2022.1017647
Koukouloti 2021	Koukouloti E, Ziakaki A, Weber SN, Lammert F, Berg T. Long-Term Colestyramine Treatment Prevents Cholestatic Attacks in Refractory Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis Type 1 Disease. <i>Hepatology.</i> 2021 Jul;74(1):522-524. doi: 10.1002/hep.31671. Epub 2021 Jun 28. PMID: 33277690.
Matarazzo 2022	Matarazzo L, Bianco AM, Athanasakis E, Serveres M, Francalanci P, Cenacchi G, Maggiore G, D'Adamo AP. MYO5B Gene Mutations: A Not Negligible Cause of Intrahepatic Cholestasis of Infancy With Normal Gamma-Glutamyl Transferase Phenotype. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2022 May 1;74(5):e115-e121. doi: 10.1097/MPG.0000000000003399. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35129155.
Molera 2022	Molera C, Sarishvili T, Nascimento A, Rtskhaladze I, Muñoz Bartolo G, Fernández Cebrián S, Valverde Fernández J, Muñoz Cabello B, Graham RJ, Miller W, Sepulveda B, Kamath BM, Meng H, Lawlor MW. Intrahepatic Cholestasis Is a Clinically Significant Feature Associated with Natural History of X-Linked Myotubular Myopathy (XLMTM): A Case Series and Biopsy Report. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2022;9(1):73-82. doi: 10.3233/JND-210712. PMID: 34366366; PMCID: PMC8842755.
Nash 2023	Nash E, Nicoll A, Batt N, George J, Perananthan V, Prince D, Wallace M, Gow P, Vaz K, Chitturi S, Flores JE, Braund A, Bonnicksen M, Riordan S, Humphris J, Duong T, McKenzie C, Liu K, Strasser SI. Drug-induced liver injury from selective androgen receptor modulators, anabolic-androgenic steroids and bodybuilding supplements in Australia. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2024 Apr;59(8):953-961. doi: 10.1111/apt.17906. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38372012.
Rekomendacje kliniczne	
AAFP 2021	Rupert J., Honeycutt J.D. Pruritus: Diagnosis and Management
AASLD 2022	Bowlus L. C. et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. <i>Hepatology.</i> 2022;00:1–44.
ACG 2021	Lacy E. B. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. <i>Am J Gastroenterol</i> 2021;116:17–44.

APSA 2024	Rentea M. R. et al. Evaluation and Management of Total Colonic Hirschsprung Disease: A Comprehensive Review From the American Pediatric Surgical Association (APSA) Hirschsprung Disease Interest Group. Journal of Pediatric Surgery 59 (2024)
BSG 2023	Mansour D. et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis – part 2: decompensated cirrhosis. Frontline Gastroenterology 2023;14:462–473.
CCS 2021	Pearson J.G. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Canadian Journal of Cardiology 37 (2021) 1129–1150
CSH 2021	Lungen Lu et al. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). Journal of Clinical and Translational Hepatology 2022 vol. 10(4)   757–769.
EASL 2024	EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology, August 2024. vol. 81 j 303–325

**Pozostałe publikacje**

Ulotka Quesstran via medicines.org.uk	Quesstran 4g/sachet Powder for Oral Suspension. Summary of Product Characteristics Updated 02-Jul-2024   Neon Healthcare Ltd, <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/10589/smpc/print">https://www.medicines.org.uk/emc/product/10589/smpc/print</a> (data dostępu: 31.12.2024 r.)
Raport nr OT.4211.10.2021	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 (nr BIP 033/2021) <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/RPT/OT.4211.10.2021_Colestyraminum_BIP_REOP_TR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/RPT/OT.4211.10.2021_Colestyraminum_BIP_REOP_TR.pdf</a>



## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

#### Biegunka przewlekła

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.04.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine[Title/Abstract]	2 575
#2	Colestyramine[Title/Abstract]	73
#3	Lipocol[Title/Abstract]	8
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	39
#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]),,,"Cholestyramine"[Title/Abstract] OR "Cholestyramine"[Title/Abstract] OR "Lipocol"[Title/Abstract] OR "Colestyramin"[Title/Abstract] OR "Questran"[Title/Abstract] OR "Quantalan"[Title/Abstract] OR "Vasosan"[Title/Abstract]"	2 665
#9	diarrhoea[Title/Abstract]	31 887
#10	""diarrhea""[MeSH Terms]"	59 430
#11	diarrhea[Title/Abstract]	95 943
#12	ulcerative colitis[Title/Abstract]	54 537
#13	""colitis, ulcerative""[MeSH Terms]"	43 678
#14	colitis ulcerosa[Title/Abstract]	43 678
#15	familial adenomatous polyposis[Title/Abstract]	5 473
#16	familial[Title/Abstract]	129 384
#17	adenomatous[Title/Abstract]	16 491
#18	polyp*[Title/Abstract]	365 819
#19	((familial[Title/Abstract] AND (adenomatous[Title/Abstract])) AND (polyp*[Title/Abstract]),,,"familial"[Title/Abstract] AND "adenomatous"[Title/Abstract] AND "polyp"[Title/Abstract]"	5 785
#20	cholecystectomy[Title/Abstract]	34 533
#21	""cholecystectomy""[Title/Abstract]"	34 533
#22	"((((((((diarrhoea[Title/Abstract] OR ("diarrhea"[MeSH Terms])) OR (diarrhea[Title/Abstract])) OR (ulcerative colitis[Title/Abstract])) OR ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms])) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract])) OR (familial adenomatous polyposis[Title/Abstract])) OR (((familial[Title/Abstract] AND (adenomatous[Title/Abstract])) AND (polyp*[Title/Abstract])) OR (cholecystectomy[Title/Abstract])) OR ("cholecystectomy"[Title/Abstract]),,,"diarrhoea"[Title/Abstract] OR "diarrhea"[MeSH Terms] OR "diarrhea"[Title/Abstract] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "colitis ulcerosa"[Title/Abstract] OR "familial adenomatous polyposis"[Title/Abstract] OR ("familial"[Title/Abstract] AND "adenomatous"[Title/Abstract] AND "polyp"[Title/Abstract]) OR "cholecystectomy"[Title/Abstract] OR "cholecystectomy"[Title/Abstract]"	244 036
#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 ("diarrhea"[MeSH Terms])) OR (diarrhea[Title/Abstract])) OR (ulcerative colitis[Title/Abstract])) OR ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms])) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract])) OR (familial adenomatous polyposis[Title/Abstract])) OR (((familial[Title/Abstract] AND (adenomatous[Title/Abstract])) AND (polyp*[Title/Abstract])) OR	350

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(cholecystectomy[Title/Abstract]) OR ("cholecystectomy"[Title/Abstract]),,,"(Cholestyramine"[Title/Abstract] OR "Coolestyramine"[Title/Abstract] OR "Lipocol"[Title/Abstract] OR "Coolestyramin"[Title/Abstract] OR "Questran"[Title/Abstract] OR "Quantalan"[Title/Abstract] OR "Vasosan"[Title/Abstract]) AND ("diarrhoea"[Title/Abstract] OR "diarrhea"[MeSH Terms] OR "diarrhea"[Title/Abstract] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "colitis ulcerosa"[Title/Abstract] OR "familial adenomatous polyposis"[Title/Abstract] OR ("familial"[Title/Abstract] AND "adenomatous"[Title/Abstract] AND "polyp"[Title/Abstract]) OR "cholecystectomy"[Title/Abstract] OR "cholecystectomy"[Title/Abstract])"	
#24	"((((((Cholestyramine[Title/Abstract] OR (Coolestyramine[Title/Abstract]) OR (Lipocol[Title/Abstract]) OR (Coolestyramin[Title/Abstract]) OR (Questran[Title/Abstract]) OR (Quantalan[Title/Abstract]) OR (Vasosan[Title/Abstract]) AND (((((((diarrhoea[Title/Abstract] OR ("diarrhea"[MeSH Terms])) OR (diarrhea[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms])) OR (colitis ulcerosa[Title/Abstract]) OR (familial adenomatous polyposis[Title/Abstract]) OR (((familial[Title/Abstract] AND (adenomatous[Title/Abstract]) AND (polyp*[Title/Abstract])) OR (cholecystectomy[Title/Abstract]) OR ("cholecystectomy"[Title/Abstract]),,from 2021/4/12 - 2025/1/7, ("Cholestyramine"[Title/Abstract] OR "Coolestyramine"[Title/Abstract] OR "Lipocol"[Title/Abstract] OR "Coolestyramin"[Title/Abstract] OR "Questran"[Title/Abstract] OR "Quantalan"[Title/Abstract] OR "Vasosan"[Title/Abstract] AND ("diarrhoea"[Title/Abstract] OR "diarrhea"[MeSH Terms] OR "diarrhea"[Title/Abstract] OR "ulcerative colitis"[Title/Abstract] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "colitis ulcerosa"[Title/Abstract] OR "familial adenomatous polyposis"[Title/Abstract] OR ("familial"[Title/Abstract] AND "adenomatous"[Title/Abstract] AND "polyp"[Title/Abstract]) OR "cholecystectomy"[Title/Abstract] OR "cholecystectomy"[Title/Abstract]) AND (2021/4/12:2025/1/7[pdat])"	31

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.14.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	3 312
#2	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	100
#3	exp colestyramine/	11 247
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	17
#5	Coolestyramin.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	14
#6	Questran.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	885
#7	Cholestyramine.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	11 298
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	197
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	12
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	11 808
#11	diarrhoea.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	44 820
#12	exp diarrhea/	335 957
#13	diarrhea.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	366 890
#14	ulcerative colitis.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	113 739
#15	ulcerative colitis/	101 547
#16	colitis ulcerosa.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	526
#17	familial adenomatous polyposis.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	8 807
#18	familial.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	197 046
#19	adenomatous.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	28 643
#20	"polyp*" .ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	550 874
#21	18 or 19 or 20	738 535
#22	cholecystectomy.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	71 634
#23	cholecystectomy/	55 176

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 21 or 22 or 23	1 278 578
#25	10 and 24	3 228
#26	limit 25 to yr="2021 -Current"	336

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.04.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.04.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	511
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	511
#4	#1 or #2 or #3	511
#5	(diarrhoea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34946
#6	(diarrhea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34946
#7	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	4512
#8	(ulcerative colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6991
#9	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	2318
#10	(colitis ulcerosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#11	(familial adenomatous polyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	273
#12	(familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60204
#13	(adenomatous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	928
#14	(polyp\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8161
#15	#12 or #13 or #14	68108
#16	(cholecystectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7689
#17	MeSH descriptor: [Cholecystectomy] explode all trees	2516
#18	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #15 or #16 or #17	116026
#19	#4 and #18 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	6

### Choroba Hirschsprunga

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.04.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine[Title/Abstract]	2 575
#2	Colestyramine[Title/Abstract]	73
#3	Lipocol[Title/Abstract]	8
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	39
#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]),,,""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]"	2 665
#9	Hirschsprung disease[MeSH Terms]	5 178
#10	Hirschsprung's disease[Title/Abstract]	4 201

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Hirschsprung disease[Title/Abstract]	2 218
#12	hirschsprung*[Title/Abstract]	236
#13	disease*[Title/Abstract]	5 303 960
#14	(hirschsprung*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract]))	228
#15	aganglionic megacolon[Title/Abstract]	176
#16	congenital megacolon[Title/Abstract]	363
#17	congenital intestinal aganglionosis[Title/Abstract]	25
#18	aganglion*[Title/Abstract]	2 287
#19	colon*[Title/Abstract]	595 450
#20	rectosigmoid*[Title/Abstract]	5 786
#21	congenital*[Title/Abstract]	309 577
#22	((colon*[Title/Abstract] OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract]),,, ""colon*""[Title/Abstract] OR ""rectosigmoid*""[Title/Abstract] OR ""congenital*""[Title/Abstract])"	904 387
#23	(aganglion*[Title/Abstract] AND (((colon*[Title/Abstract] OR (rectosigmoid*[Title/Abstract])) OR (congenital*[Title/Abstract]),,, ""aganglion*""[Title/Abstract] AND ("colon*""[Title/Abstract] OR ""rectosigmoid*""[Title/Abstract] OR ""congenital*""[Title/Abstract])"	1 547
#24	(((((Hirschsprung disease[MeSH Terms] OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschsprung*[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]),,, ""hirschsprung disease""[MeSH Terms] OR ""hirschsprung s disease""[Title/Abstract] OR ""hirschsprung disease""[Title/Abstract] OR ("hirschsprung*""[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]))"	7 767
#25	(((((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 ((((((Hirschsprung disease[MeSH Terms] OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschsprung*[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]),,, ""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 ("hirschsprung disease""[MeSH Terms] OR ""hirschsprung s disease""[Title/Abstract] OR ""hirschsprung disease""[Title/Abstract] OR ("hirschsprung*""[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[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 ((((((Hirschsprung disease[MeSH Terms] OR (Hirschsprung's disease[Title/Abstract])) OR (Hirschsprung disease[Title/Abstract])) OR ((hirschsprung*[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 2021/4/12 - 2025/1/7, ("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 ("hirschsprung disease""[MeSH Terms] OR ""hirschsprung s disease""[Title/Abstract] OR ""hirschsprung disease""[Title/Abstract] OR ("hirschsprung*""[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	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(""colon""[Title/Abstract] OR ""rectosigmoid""[Title/Abstract] OR ""congenital""[Title/Abstract])) AND (2021/4/12:2025/1/7[pdat])"	

**Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.04.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	3312
#2	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	100
#3	exp colestyramine/	11 247
#4	Lipocol.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	17
#5	Colestyramin.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	14
#6	Questran.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	885
#7	Colestyramine .ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	11 298
#8	Quantalan.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	197
#9	Vasosan.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn.	12
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	11 808
#11	exp Hirschsprung disease/	8 914
#12	Hirschsprung's disease.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	4 845
#13	Hirschsprung disease.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	9 261
#14	"hirschsprung*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	9 990
#15	"disease*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	11 539 795
#16	14 and 15	9 880
#17	aganglionic megacolon.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	169
#18	congenital megacolon.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	239
#19	congenital intestinal aganglionosis.ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	29
#20	"aganglion*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	3 114
#21	"colon*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	1 100 406
#22	"rectosigmoid*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	8 308
#23	"congenital*".ab,hw,kw,ox,sh,ti,tn,tw.	595 694
#24	21 or 22 or 23	1 688 566
#25	20 and 24	2 347
#26	11 or 12 or 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 25	10 310
#27	10 and 26	17
#28	limit 27 to yr="2021 -Current"	4

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 12.04.2021 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	511
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	511
#4	#1 or #2 or #3	511
#5	(diarrhoea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34 946
#6	(diarrhea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34 946
#7	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	4 512

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	(ulcerative colitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 991
#9	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	2 318
#10	(colitis ulcerosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#11	(familial adenomatous polyposis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	273
#12	(familial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60 204
#13	(adenomatous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	928
#14	(polyp\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 161
#15	#12 or #13 or #14	68 108
#16	(cholecystectomy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7 689
#17	MeSH descriptor: [Cholecystectomy] explode all trees	2 516
#18	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #15 or #16 or #17	116 026
#19	#4 and #18 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	6

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	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 (((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] OR (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) Filters: from 2021/4/1 - 2025/12/12 Sort by: Most Recent	72
#18	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 (((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] OR (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) Sort by: Most Recent	870
#17	Search: ((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] OR (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) Sort by: Most Recent	5,310,664
#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])) Sort by: Most Recent	3,744
#15	Search: Vasosan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	4
#14	Search: Quantalan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2
#13	Search: Colestyramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	73
#12	Search: Questran[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	39
#11	Search: Colestyramin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	7
#10	Search: Lipocol[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8
#9	Search: cholestyramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,575
#8	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,683
#7	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	87
#6	Search: ((Crohn's disease[Title/Abstract] OR ((crohn*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract])) OR ("Crohn Disease"[Mesh])) Sort by: Most Recent	70,365
#5	Search: "Crohn Disease"[Mesh] Sort by: Most Recent	46,734
#4	Search: (crohn*[Title/Abstract] AND (disease*[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	60,934
#3	Search: disease*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	5,304,829

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Search: crohn*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	61,754
#1	Search: Crohn's disease[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	55,250

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	100
2	exp colestyramine/	11261
3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3335
4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	17
5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	23
6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	72
7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	11298
8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	12
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	11809
11	Crohn's disease.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	98529
12	exp Crohn disease/	137008
13	"crohn*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	137008
14	"disease*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	11540743
15	13 and 14	3135884
16	11 or 12 or 15	136047
17	10 and 16	336
18	limit 17 to yr="2021 -Current"	42

**Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 19.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw	343
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw	507
#4	(Lipocol):ti,ab,kw	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw	6
#6	(Questran):ti,ab,kw	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw	70
#8	(Quantalan):ti,ab,kw	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	536
#11	(Crohn's disease):ti,ab,kw	6290
#12	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	2353
#13	(crohn*):ti,ab,kw	6427
#14	(disease*):ti,ab,kw	578306
#15	#13 and #14	6370
#16	#11 or #12 or #15	6370

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	#10 and #16	8
#18	#10 and #16 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to present	0

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

**Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 23.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) 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])) OR (cholestyramine) 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 2021/4/1 - 3000/12/12 Sort by: Most Recent	11
#19	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) 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])) OR (cholestyramine) 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])) Sort by: Most Recent	180
#18	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]) Sort by: Most Recent	66,754
#17	Search: short bowel syndrome[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	4,118
#16	Search: malabsorption[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	14,097
#15	Search: (bowel*[Title/Abstract]) AND (syndrom*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	31,806
#14	Search: syndrom*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1,292,283
#13	Search: "Short Bowel Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,476
#12	Search: ((bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract])) AND (resection*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	24,200
#11	Search: (bowel*[Title/Abstract]) OR (intestine*[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	349,386
#10	Search: (((((((Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) 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])) OR (cholestyramine) Sort by: Most Recent	3,746
#9	Search: cholestyramine Sort by: Most Recent	3,731
#8	Search: Vasosan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	4
#7	Search: Quantalan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2
#6	Search: (Colestyramine[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	73
#5	Search: Questran[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	39
#4	Search: Colestyramin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	7
#3	Search: Lipocol[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8
#2	Search: cholestyramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,576
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	87



**Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 23.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	100
2	exp colestyramine/	11261
3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3335
4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	17
5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	23
6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	72
7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	11312
8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	12
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	11826
11	"bowel*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	340647
12	"intestine*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	742322
13	"resection*".ab,hw,kw,ot,sh,ti.	710080
14	11 and 12	160092
15	13 and 14	30440
16	Short Bowel Syndrome.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	9239
17	exp short bowel syndrome/	8078
18	malabsorption.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	26640
19	15 or 16 or 17 or 18	62357
20	10 and 19	645
21	limit 20 to yr="2021 -Current"	66

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 23.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw	343
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw	507
#4	(Lipocol):ti,ab,kw	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw	6
#6	(Questran):ti,ab,kw	8
#7	(Colestyramine):ti,ab,kw	70
#8	(Quantalan):ti,ab,kw	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	536
#11	MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees	144
#12	(Short Bowel Syndrome):ti,ab,kw	851
#13	(bowel*):ti,ab,kw	25953
#14	(intestine*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16539
#15	(resection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30898
#16	#13 or #14	36290
#17	#16 and #15	2468

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	(syndrom*).ti,ab,kw	131324
#19	#13 and #18	6363
#20	(malabsorption).ti,ab,kw	1099
#21	#11 or #12 or #17 or #19 or #20	9544
#22	#10 and #21 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	0

## Dyslipidemia

**Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#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 2021/4/1 - 2024/12/31 Sort by: Most Recent	20
#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])) Sort by: Most Recent	1,064
#20	Search: (((((((("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])) Sort by: Most Recent	164,162
#19	Search: hyperlipidem*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	34,961
#18	Search: "Hyperlipidemias"[Mesh] Sort by: Most Recent	72,278
#17	Search: "Hypertriglyceridemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	8,211
#16	Search: hypertriglyceridem*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	15,185
#15	Search: "Hypercholesterolemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	27,726
#14	Search: hypercholesterolemi*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	35,050
#13	Search: dyslipidaemia[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	7,470
#12	Search: dyslipidemi*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	43,790
#11	Search: "Dyslipidemias"[Mesh] Sort by: Most Recent	89,581
#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])) Sort by: Most Recent	3,746
#9	Search: Vasosan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	4
#8	Search: Quantalan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2
#7	Search: Colestyramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	73
#6	Search: Questran[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	39
#5	Search: Colestyramin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	7
#4	Search: Lipocol[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	8
#3	Search: cholestyramine[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,577

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	Search: "Cholestyramine Resin"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,683
#1	Search: Cholestyramine Resin[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	87

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Cholestyramine Resin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	100
2	exp colestyramine/	11 261
3	cholestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3 335
4	Lipocol.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	17
5	Colestyramin.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	23
6	Questran.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	72
7	Colestyramine.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	11 312
8	Quantalan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	3
9	Vasosan.ab,hw,kw,ot,sh,ti.	12
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	11 826
11	exp dyslipidemia/	115 935
12	"dyslipidemi*".ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	134 287
13	dyslipidaemia.ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	12 928
14	"hypercholesterolemi*".ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	100 298
15	exp hypercholesterolemia/	89 119
16	"hypertriglyceridem*".ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	41 635
17	exp hypertriglyceridemia/	36 285
18	exp hyperlipidemia/	211 691
19	"hyperlipidem*".ab,hw,kw,ot,sh,ti,tw.	118 989
20	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	354 898
21	10 and 20	3 565
22	limit 21 to yr="2021 -Current"	133

**Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw	343
#2	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#3	(cholestyramine):ti,ab,kw	507
#4	(Lipocol):ti,ab,kw	5
#5	(Colestyramin):ti,ab,kw	6
#6	(Questran):ti,ab,kw	8
#7	(Cholestyramine):ti,ab,kw	70
#8	(Quantalan):ti,ab,kw	0
#9	(Vasosan):ti,ab,kw	1
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	536
#11	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees	9 726

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	(Dyslipidemi*):ti,ab,kw	7 468
#13	(dyslipidaemia):ti,ab,kw	892
#14	(hypercholesterolemi*):ti,ab,kw	8 777
#15	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	4 308
#16	(hypertriglyceridem*):ti,ab,kw	2 648
#17	MeSH descriptor: [Hypertriglyceridemia] explode all trees	952
#18	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] explode all trees	8 086
#19	(hyperlipidem*):ti,ab,kw	7 255
#20	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	23 714
#21	#10 and #20 with Publication Year from 2021 to present, with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Dec 2024, in Trials	1

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

**Tabela 32 Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin[MeSH Terms]	2 683
#2	Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	87
#3	Lipocol[Title/Abstract]	8
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	39
#6	Colestyramine[Title/Abstract]	73
#7	Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	cholestyramine[Title/Abstract]	2 575
#10	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])	3 744
#11	liver cirrhosis[Title/Abstract]	41 580
#12	hepatic cirrhosis[Title/Abstract]	3 993
#13	liver cirrhosis[MeSH Terms]	107 294
#14	Cirrhosis[Title/Abstract]	116 561
#15	fibrosis[Title/Abstract]	6 838
#16	(liver cirrhosis[Title/Abstract]) OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract]) OR (liver cirrhosis[MeSH Terms]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (fibrosis[Title/Abstract])	380 750
#17	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND (((liver cirrhosis[Title/Abstract]) OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract]) OR (liver cirrhosis[MeSH Terms]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (fibrosis[Title/Abstract]))	190
#18	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND (((liver cirrhosis[Title/Abstract]) OR (hepatic cirrhosis[Title/Abstract]) OR (liver cirrhosis[MeSH Terms]) OR (Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (fibrosis[Title/Abstract])),,from 2021 - 2024	16

**Tabela 33 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	100
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	3 306
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	8
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	13
#5	Questran.ab,kw,ti.	55
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	165
#7	exp Colestyramine/	11 247
#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	11 773
#11	exp liver cirrhosis/	205 386
#12	liver cirrhosis.ab,kw,ti.	56 501
#13	hepatic cirrhosis.ab,kw,ti.	4 826
#14	Cirrhosis.ab,kw,ti.	179 712
#15	fibrosis.ab,kw,ti.	403 984
#16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	608 899
#17	10 and 16	784
#18	17 and 2021:2024.(sa_year).	112

**Tabela 34 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#2	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	352
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#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)	511
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	540
#11	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	4 117
#12	(Liver Cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 443
#13	(hepatic cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 335
#14	(cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12 133
#15	(fibrosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18 491
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	28 036
#17	#10 and #16 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	4

**Pierwotna żółciowa marskość wątroby / pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych****Tabela 35 Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin[MeSH Terms]	2 683
#2	Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	87
#3	Lipocol[Title/Abstract]	8
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	39
#6	Colestyramine[Title/Abstract]	73
#7	Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	cholestyramine[Title/Abstract]	2 575
#10	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])	3 744
#11	primary sclerosing cholangitis[MeSH Terms]	4 926
#12	primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]	6 272
#13	Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]	2 322
#14	Primary biliary cholangitis[MeSH Terms]	9 017
#15	Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]	7 907
#16	Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]	9 302
#17	Biliary Cholangitis[Title/Abstract]	2 332
#18	(primary sclerosing cholangitis[MeSH Terms]) OR (primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[MeSH Terms]) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cholangitis[Title/Abstract])	19 290
#19	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND ((((((primary sclerosing cholangitis[MeSH Terms]) OR (primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[MeSH Terms]) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cholangitis[Title/Abstract]))	135
#20	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract]) AND ((((((primary sclerosing cholangitis[MeSH Terms]) OR (primary sclerosing cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cholangitis[MeSH Terms]) OR (Primary Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cirrhosis[Title/Abstract]) OR (Biliary Cholangitis[Title/Abstract]))	11

**Tabela 36 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	100
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	3 306
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	8
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	13
#5	Questran.ab,kw,ti.	55

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	165
#7	exp Colestyramine/	11 247
#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	11 773
#11	Primary biliary cholangitis.ab,kw,ti.	4 403
#12	exp Primary biliary cholangitis/	14 712
#13	Primary Biliary Cirrhosis.ab,kw,ti.	10 716
#14	Biliary Cholangitis.ab,kw,ti.	4 340
#15	primary sclerosing cholangitis.ab,kw,ti.	13 584
#16	exp sclerosing cholangitis/	4 859
#17	exp primary sclerosing cholangitis/	12 716
#18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	33 412
#19	10 and 19	552
#20	20 and 2021:2025.(sa_year).	77

**Tabela 37 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#2	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	352
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Cholestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Cholestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#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)	511
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	540
#11	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	142
#12	(primary sclerosing cholangitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	394
#13	(Primary biliary cholangitis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	807
#14	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees	400
#15	(Primary Biliary Cirrhosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 111
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	1 806
#17	#10 and #16 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	3

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

**Tabela 38 Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin[MeSH Terms]	2 683
#2	Cholestyramine Resin[Title/Abstract]	87

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	Lipocol[Title/Abstract]	8
#4	Colestyramin[Title/Abstract]	7
#5	Questran[Title/Abstract]	39
#6	Colestyramine[Title/Abstract]	73
#7	Quantalan[Title/Abstract]	2
#8	Vasosan[Title/Abstract]	4
#9	cholestyramine[Title/Abstract]	2 575
#10	(Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) OR (Cholestyramine Resin[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]) OR (cholestyramine[Title/Abstract])	3 744
#11	pruritus[Title/Abstract]	1 363
#12	pruritus[MeSH Terms]	16 694
#13	itch*[Title/Abstract]	21 055
#14	pruritis[Title/Abstract]	668
#15	(pruritus[Title/Abstract]) OR (pruritus[MeSH Terms]) OR (itch*[Title/Abstract]) OR (pruritis[Title/Abstract])	45 043
#16	(Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR (Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) 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 Terms]) OR (itch*[Title/Abstract]) OR (pruritis[Title/Abstract]))	255
#17	(Cholestyramine Resin[Title/Abstract]) OR (Cholestyramine Resin[MeSH Terms]) 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 Terms]) OR (itch*[Title/Abstract]) OR (pruritis[Title/Abstract])),,from 2021 - 2024	22

**Tabela 39 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholestyramine Resin.ab,kw,ti.	100
#2	cholestyramine.ab,kw,ti.	3 306
#3	Lipocol.ab,kw,ti.	8
#4	Colestyramin.ab,kw,ti.	13
#5	Questran.ab,kw,ti.	55
#6	Colestyramine.ab,kw,ti.	165
#7	exp Colestyramine/	11 247
#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	11 773
#11	"itch*" .ab,kw,ti.	37 713
#12	pruritis.ab,kw,ti.	3 084
#13	exp pruritis/	129 988
#14	pruritus.ab,kw,ti.	34 418
#15	11 or 12 or 13 or 14	149 726
#16	10 and 15	1 306
#17	16 and 2021:2024.(sa_year).	201



**Tabela 40 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 17.12.2024 r. - data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 13.04.2021 r.))**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholestyramine Resin] explode all trees	327
#2	(Cholestyramine Resin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	352
#3	(Lipocol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	(Colestyramin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#5	(Questran):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#6	(Colestyramine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	73
#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)	511
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	540
#11	(itch*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 487
#12	(pruritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	674
#13	(pruritus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 039
#14	MeSH descriptor: [Pruritus] explode all trees	2 102
#15	#11 or #12 or #13 or #14	22 463
#16	#10 and #15 with Cochrane Library publication date Between Apr 2021 and Dec 2024	3