

# **Hidrasec® (racekadotryl) w komplementarym leczeniu objawowym ostrej biegunki u dzieci**

**Analiza efektywności klinicznej**



Warszawa  
wrzesień 2013



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[Redacted]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]



## **Spis treści**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Spis treści .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Skróty i akronimy .....</b>                                  | <b>9</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>                                       | <b>10</b> |
| <b>1 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>                      | <b>13</b> |
| 1.1 Populacja .....   | 13        |
| 1.1.1 Definicja .....   | 13        |
| 1.1.2 Etiologia i czynniki .....                                | 13        |
| 1.1.3 Obraz kliniczny .....                                     | 14        |
| 1.1.4 Epidemiologia.....  | 14        |
| 1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....                            | 18        |
| 1.1.6 Leczenie .....  | 18        |
| 1.1.7 Profilaktyka - szczepienia.....                           | 19        |
| 1.1.8 Wytyczne kliniczne.....                                   | 20        |
| 1.1.8.1 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych ..... | 23        |
| 1.2 Interwencja .....   | 26        |
| 1.2.1 Hidrasec (racekadotryl) .....                             | 26        |
| 1.3 Komparatory.....  | 29        |
| 1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....                    | 29        |
| 1.3.2 Doustne płyny nawadniające .....                          | 30        |
| 1.4 Oceniane punkty końcowe .....                               | 31        |
| <b>2 Cel pracy .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>3 Metodyka.....</b>  | <b>33</b> |
| 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych.....                  | 33        |
| 3.1.1 Strategia.....  | 33        |
| 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania.....                    | 34        |
| 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania.....                    | 35        |
| 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych.....                          | 35        |
| 3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych .....                     | 35        |
| 3.2 Strategia analizy badań.....                                | 35        |

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.2.1    | Skuteczność leczenia .....  | 36        |
| 3.2.2    | Bezpieczeństwo leczenia.....  | 36        |
| <b>4</b> | <b>Wyniki wyszukiwania .....</b>  | <b>37</b> |
| 4.1      | Liczba dostępnych badań.....  | 37        |
| 4.2      | Jakość dostępnych badań pierwotnych.....  | 39        |
| <b>5</b> | <b>Badania wtórne .....</b>   | <b>41</b> |
| 5.1      | Lehert 2011 .....   | 41        |
| 5.2      | Emperanza Knorr 2008.....   | 43        |
| 5.3      | Szajewska 2007 .....  | 44        |
| <b>6</b> | <b>Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań .....</b>                 | <b>45</b> |
| 6.1      | Alvarez Calatayud 2009.....   | 45        |
| 6.2      | Cezard 2001 .....   | 45        |
| 6.3      | Cojocarú 2002 .....   | 46        |
| 6.4      | Gutierrez-Castrellon 2010.....  | 46        |
| 6.5      | Salazar-Lindo 2000 .....  | 47        |
| 6.6      | Santos 2009.....  | 47        |
| <b>7</b> | <b>Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>                                       | <b>49</b> |
| 7.1      | Skuteczność leczenia .....  | 49        |
| 7.1.1    | Masa stolców.....   | 49        |
| 7.1.2    | Liczba stolców .....  | 52        |
| 7.1.2.1  | Analiza całej populacji .....   | 52        |
| 7.1.2.2  | Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych<br>53 |           |
| 7.1.3    | Czas trwania biegunki.....  | 53        |
| 7.1.3.1  | Analiza całej populacji .....   | 53        |
| 7.1.3.2  | Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych<br>56 |           |
| 7.1.4    | Odsetek wyleczeń .....  | 57        |
| 7.1.5    | Częstość hospitalizacji .....   | 57        |
| 7.1.6    | Nawodnienie.....  | 58        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 7.1.6.1  | Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych 60   |            |
| 7.2      | Bezpieczeństwo leczenia.....   | 60         |
| 7.2.1    | Działania niepożądane łącznie .....  | 60         |
| 7.2.1.1  | Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych 62   |            |
| 7.2.2    | Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.....   | 62         |
| 7.2.3    | Wymioty .....  | 63         |
| 7.2.4    | Wzdęcia.....   | 64         |
| 7.2.5    | Ból brzucha.....   | 65         |
| 7.2.6    | Pozostałe działania niepożądane.....   | 66         |
| <b>8</b> | <b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>  | <b>67</b>  |
| 8.1      | Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....  | 67         |
| 8.2      | Zidentyfikowane ograniczenia.....  | 72         |
| 8.3      | Siła dowodów .....   | 73         |
| <b>9</b> | <b>Podsumowanie i wnioski.....</b>   | <b>74</b>  |
|          | <b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>  | <b>75</b>  |
|          | <b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>   | <b>76</b>  |
|          | <b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>  | <b>78</b>  |
|          | <b>Aneks 4. Ocena jakości badań .....</b>  | <b>79</b>  |
|          | <b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....</b>  | <b>85</b>  |
|          | <b>Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania .....</b>  | <b>87</b>  |
|          | <b>Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>                 | <b>89</b>  |
|          | <b>Aneks 8. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań .....</b>   | <b>90</b>  |
|          | <b>Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności racekadotrylu w leczeniu biegunki (GRADE) .....</b> | <b>92</b>  |
|          | <b>Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE .....</b>   | <b>96</b>  |
|          | <b>Aneks 11. Skala JADAD .....</b>   | <b>98</b>  |
|          | <b>Aneks 12. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....</b>   | <b>99</b>  |
|          | <b>Aneks 13. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....</b>                                      | <b>101</b> |

---

|  |            |
|--|------------|
| <b>Aneks 14. Badanie Melendez Garcia 2007 .....</b>  | <b>102</b> |
| <b>Aneks 15. Zestawienie cen i sposobu finansowania doustnych płynów nawadniających.....</b> | <b>104</b> |
| <b>Spis tabel.....</b>   | <b>105</b> |
| <b>Spis rycin .....</b>  | <b>106</b> |
| <b>Piśmiennictwo .....</b>   | <b>107</b> |



## Skróty i akronimy

|         |   |
|---------|---|
| AOTM    | Agencja Oceny Technologii Medycznych  |
| bd      | brak danych   |
| CI      | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )  |
| DPN     | doustne płyny nawadniające  |
| EMA     | European Medicines Agency   |
| ESPGHAN | European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition   |
| ESPID   | European Society for Paediatric Infectious Diseases   |
| FDA     | Food and Drug Administration  |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation   |
| HRV     | ludzki rotawirus  |
| ITT     | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )   |
| JGP     | Jednorodne Grupy Pacjentów  |
| MD      | średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )  |
| NFZ     | Narodowych Fundusz Zdrowia  |
| NICE    | National Institute of Clinical Excellence   |
| NNH     | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ) |
| NNT     | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )   |
| NOS     | skala Newcastle-Ottawa Scale  |
| PZH     | Państwowy Zakład Higieny  |
| RCT     | randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )  |
| RR      | względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i> )  |
| SD      | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )  |
| SEM     | błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i> )   |
| URPL    | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| WGO     | Światowa Organizacja Gastroenterologiczna (ang. <i>World Gastroenterology Organisation</i> )  |
| WHO     | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )   |

## Streszczenie

### Analiza problemu

Biegunka to zmiana normalnego wypróżniania charakteryzująca się wzrostem zawartości wody, objętości lub częstotliwości wypróżnień. Na świecie biegunka jest drugą po zapaleniu płuc najczęstszą przyczyną zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat. Na całym świecie każdego roku notuje się około 125-140 mln przypadków rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit. Ostra biegunka rotawirusowa jest przyczyną około 440 tys. zgonów rocznie wśród dzieci poniżej 5. roku życia. Mimo że w krajach europejskich biegunka stosunkowo rzadko prowadzi do zgonu, to odwodnienie organizmu i zaburzenia wodno-elektrolitowe często są przyczyną hospitalizacji, szczególnie wśród dzieci poniżej 3. roku życia. Według danych epidemiologicznych z Państwowego Zakładu Higieny, w 2011 roku, zanotowano 44 906 przypadków biegunki rotawirusowej, z czego 21 250 dotyczyło dzieci do lat 2. W oparciu o dane PZH i NFZ można szacować, że przybliżona łączna liczba przypadków wirusowego zakażenia jelit, wirusowego nieżytu jelit, a także biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu u dzieci do lat 5, które wymagają interwencji lekarskiej wynosi około 60 tys. rocznie. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przypadku biegunki u niemowląt i dzieci wskazują przede wszystkim na potrzebę nawadniania za pomocą glukozowo-elektrolitowych doustnych płynów nawadniających. Farmakoterapia może wspomagać leczenie doustnymi płynami nawadniającymi, skracając czas terapii. Wśród leków stosowanych w terapii biegunki, będącej następstwem nieżytu żołądka i jelit u niemowląt i dzieci do 5 lat znajdują się: adsorbenty, leki przeciwwydzielnicze, probiotyki i mikroelementy (cynk). Spośród leków przeciwwydzielniczych rekomendację ESPGHAN/ESPID do stosowania u dzieci w wieku do 5 lat ma tylko racekadotryl (IIB). Racekadotryl jest wskazany w komplementarnym leczeniu objawowym ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z równoczesnym przyjmowaniem doustnych płynów nawadniających i standardowym postępowaniem wspomagającym, kiedy ono samo nie jest wystarczające do kontroli stanu klinicznego.

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hidrasec (racekadotrylu) stosowanego równocześnie z doustnymi płynami nawadniającymi w porównaniu z zastosowaniem jedynie doustnych płynów nawadniających w populacji niemowląt powyżej 3 miesiąca życia i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad (badania z randomizacją) i kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (badania bez randomizacji).

### Wyniki

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Do dnia 09.09.2013 zidentyfikowano 7 prac opisujących 6 kontrolowanych badań klinicznych.

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa racekadotrylu dokonano łącznie w grupie 1 257 chorych (z czego 945 randomizowanych) – 573 pacjentów hospitalizowanych i 684 pacjentów leczonych

ambulatoryjnie. W zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu badaniach komparatorem były doustne płyny nawadniające w monoterapii lub w połączeniu z placebo. Punkty końcowe analizowane w przeglądzie oceniano niezależnie w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, a tam gdzie było to możliwe, przedstawiono również wyniki dla populacji łącznej. Z uwagi na wątpliwości dotyczące nieprecyzyjnego opisu stosowanej dawki racekadotrylu w części badań, dodatkowo dla każdego punktu końcowego przeprowadzono analizę subpopulacji pacjentów biorących udział w badaniach Santos 2009 i Cojocar 2002. W badaniach tych precyzyjnie opisano schemat dawkowania racekadotrylu, który był zależny od przedziałów wagowych.

W populacji pacjentów leczonych szpitalnie:

- średnia masa stolców po 24 h i 48 h (raportowana w g/h) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-5,39 (95%CI: -10,06; -0,72), p=0,02 oraz MD=-5,72 (95%CI: -9,96; -1,48), p=0,008;
- średnia masa stolców po 2 dniach (raportowana w g/kg masy ciała) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-86,74 (95%CI: -93,14; -80,35), p<0,00001;
- masa stolców podczas nawadniania była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-51,00 (95%CI: -54,03; -47,97), p<0,0001;
- zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszą łączną masę stolców w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-221,79 (95%CI: -227,88; -215,71), p<0,00001;
- średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy o 2,6 dnia w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej DPN, MD=-64,00 h (95%CI: -66,29; -61,71), p<0,00001;
- odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 5 dni był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, RR=1,37 (95%CI: 1,11; 1,70), p=0,003; NNT=4,4 (95%CI: 2,3; 14,9);
- objętość doustnych płynów nawadniających przyjętych w 1. i 2. dniu w leczeniu szpitalnym była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-219,00 (95%CI: -369,12; -68,88), p=0,004 i MD=-226,00 (95%CI: -414,50; -37,50), p=0,02;
- odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie, RR=0,44 (95%CI: 0,20; 0,99), p=0,05; NNT=13,4 (95%CI: 11,5; 12,7).

W populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie:

- średnia liczba stolców po 2 dniach była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-3,82 (95%CI: -5,87; -1,76), p=0,0003;
- średnia liczba stolców 7. dnia oraz liczba stolców biegunkowych w 2. i 7. dniu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, MD=-0,80 (95%CI: -1,18; -0,42), p<0,0001; MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05), p<0,0001; MD=-0,73 (95%CI: -0,91; -0,55), p<0,0001;

- średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej DPN o 1,7 dnia, MD=-41,86 h (95%CI: -66,99; -16,74), p<0,00001;
- odsetek pacjentów z biegunką po 48 h był istotnie statystycznie większy w grupie DPN niż w grupie racekadotrylu w skojarzeniu z DPN, RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), p<0,0001; NNT=2,6 (95%CI: 2,1; 4,3);
- częstość hospitalizacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie w pierwszej i drugiej dobie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących DPN, RR=0,32; p=0,008; NNT=5,5 i RR=0,16; p=0,0003; NNT=3,3;
- odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie DPN, RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), p=0,05; NNT=4,7 (95%CI: 3,5; 308,3);
- odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 7 dni oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych 7-10 dni po rozpoczęciu badania były porównywalne pomiędzy grupami.

W odniesieniu do bezpieczeństwa w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie częstość występowania działań niepożądanych łącznie, wzdęć, bólu brzucha, senności, nerwowości, pokrzywki i krwiomoczu była porównywalna w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i w grupie chorych leczonych tylko preparatami nawadniającymi. Analiza bezpieczeństwa racekadotrylu w populacji hospitalizowanej również wykazała porównywalną częstość występowania działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, wymiotów i wzdęć.

Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo racekadotrylu w porównaniu do placebo.

## Wnioski

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Hidrasec istotnie statystycznie zmniejsza czas trwania biegunki, liczbę i masę stolców, zarówno w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie, jak i chorych hospitalizowanych. Produkt leczniczy Hidrasec istotnie statystycznie zwiększa odsetek wyleczeń i istotnie statystycznie zmniejsza częstość hospitalizacji.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że terapia preparatem Hidrasec jest bezpieczna. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny. Otrzymane wyniki wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa leku Hidrasec i placebo.

Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń, w opinii autorów zebrane dowody naukowe sugerują, że produkt leczniczy Hidrasec jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu ostrych biegunek u niemowląt powyżej 3 miesiąca życia i dzieci do 5 lat oraz o profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo.

Należy podkreślić, że oceniana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych, ponieważ obecnie nie istnieje lek refundowany o podobnym mechanizmie działania refundowany w tym wskazaniu i w tej populacji. Loperamid, jedyny dostępny lek o podobnym mechanizmie działania, który jest refundowany, jest przeciwwskazany w populacji dzieci poniżej 6. r.ż.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Populacja

### 1.1.1 Definicja

Biegunka to zmiana normalnego wypróżniania charakteryzująca się wzrostem zawartości wody, objętości lub częstotliwości wypróżnień. Najczęściej jest definiowana jako co najmniej trzy płynne lub półpłynne stolce w ciągu doby, choć u niemowląt czynnikiem ważniejszym niż liczba stolców jest zmiana ich konsystencji.<sup>1,2</sup> Zgodnie z definicją World Health Organization (WHO), biegunką ostrą można również określić stan chorobowy, w którym zwiększa się objętość stolców, a masa stolca u niemowląt przekracza 10 g/kg m.c./dobę, a u starszych dzieci powyżej 200 g/dobę, jednak w praktyce te kryteria są rzadko wykorzystywane. Ostra biegunka jest najczęściej objawem zakażeń układu pokarmowego wywoływanych przez szereg wirusów, bakterii i parazytów.<sup>3</sup> Zgodnie z powszechnym konsensusem (WHO, WGO, ESPGHAN/ESPID) za ostrą uważa się biegunkę trwającą nie dłużej niż 14 dni, choć w praktyce rzadko trwa ona dłużej niż 7 dni.

### 1.1.2 Etiologia i czynniki

W Europie głównymi czynnikami etiologicznymi biegunki wśród niemowląt i dzieci do 5. roku życia są jelitowe wirusy: rotawirus, norowirus i adenowirus oraz bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Campylobacter* i *Yersinia*, a także enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (EPEC). Po 5. roku życia głównymi przyczynami zakażenia są bakterie z rodzaju *Campylobacter* i *Salmonella*. W 45-60% przypadków nie udaje się ustalić patogenu odpowiedzialnego za biegunkę. Za najważniejszą przyczynę uznawany jest ludzki rotawirus (HRV), który w Europie odpowiada za 10-35% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego.<sup>2</sup> Norowirusy (NV) są najczęstszą przyczyną zapalenia żołądka w półzamkniętych środowiskach, takich jak szkoły, statki wycieczkowe, szpitale i domy mieszkalne. W przeciwieństwie do HRV, NV dotyczy wszystkich grup wiekowych. Inne wirusy, takie jak adenowirus, astrowirus i sapowirus, bądź wirus Aichi są rzadziej odpowiedzialne za zapalenie żołądka i jelit u dzieci.<sup>2</sup> Według danych PZH z 2011 roku około 68% biegunek wirusowych w populacji ogólnej ma etiologię rotawirusową. Zakażenia rotawirusowe stanowiły około 31% wszystkich identyfikowanych przez PZH zakażeń żołądka i jelit (rozpoznanie ICD-10: A01-A09).<sup>8</sup>

### 1.1.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny i przebieg ostrego zakażenia żołądkowo-jelitowego zależą od stanu immunologicznego organizmu człowieka. Objawy kliniczne zakażenia mogą być różnorodne — od bezobjawowego zakażenia do ciężko przebiegającej biegunki z gorączką czy wymiotami. Objawy biegunki zwykle ustępują samoistnie w ciągu 5–7 dni.<sup>4</sup>

Okres wylegania infekcji rotawirusowej wynosi 2-4 dni. Rotawirusy uszkodzają dojrzałe enterocyty środkowego i końcowego odcinka kosmków jelitowych, co wywołuje stan zapalny żołądka i jelit. Choroba trwa zwykle od 4 do 10 dni, sporadycznie może się przedłużyć do kilku tygodni. Główne objawy zakażenia rotawirusami to: biegunka, wymioty, gorączka do 38,5°C. Niekiedy w stolcach pojawia się śluz. Wolnym stolcom zwykle towarzyszą wymioty w liczbie 2-3 na dobę. W większości przypadków choroba przebiega łagodnie. Choroba może przybrać także ciężki przebieg, wtedy szybko dochodzi do odwodnienia organizmu i zaburzeń wodno-elektrolitowych.<sup>5</sup> Wydalanie rotawirusów z kałem trwa przez 6-12 dni od momentu wystąpienia biegunki. Choroba ma przebieg ostry, lecz zwykle kończy się pełnym wyleczeniem. U osób z obniżoną odpornością choroba może przybierać charakter przewlekły, wówczas rotawirusy są wydalone z kałem nawet ponad miesiąc. Niemowlęta do trzeciego miesiąca życia i dorośli chorują zwykle łagodnie lub zakażenie jest bezobjawowe.<sup>5</sup>

### 1.1.4 Epidemiologia

Na świecie biegunka jest drugą po zapaleniu płuc najczęstszą przyczyną zgonów dzieci w wieku poniżej 5 lat. Szacuje się, że w 2008 roku na całym świecie 1,366 mln dzieci w wieku od 1 do 59 miesięcy zmarło z powodu biegunki.<sup>6</sup> Mimo że w krajach europejskich biegunka stosunkowo rzadko prowadzi do zgonu, to odwodnienie organizmu i zaburzenia wodno-elektrolitowe często są przyczyną hospitalizacji, szczególnie wśród dzieci poniżej 3. roku życia.<sup>2</sup> Na całym świecie każdego roku notuje się około 138 mln przypadków rotawirusowego zapalenia żołądka i jelit, a ostra biegunka rotawirusowa jest przyczyną około 440 tys. zgonów rocznie wśród dzieci poniżej 5. roku życia, przy czym śmiertelność jest zdecydowanie wyższa w krajach rozwijających się.<sup>7</sup>

Największą zapadalność obserwuje się u dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy. Dzieci te chorują najciężej. Po 3. roku życia zachorowania są rzadsze i zwykle nie stanowią zagrożenia dla życia.

W Europie głównymi czynnikami etiologicznymi biegunki wśród niemowląt i dzieci do 5. roku życia są jelitowe wirusy: rotawirus, norowirus i adenowirus oraz bakterie z rodzaju *Salmonella*, *Campylobacter* i *Yersinia*, a także enteropatogenne szczepy *Escherichia coli* (EPEC). Po 5. roku życia głównymi przyczynami zakażenia są bakterie

z rodzaju *Campylobacter* i *Salmonella*. W 45-60% przypadków nie udaje się ustalić patogenu odpowiedzialnego za biegunkę. Za najważniejszą przyczynę uznawany jest ludzki rotawirus (HRV), który w Europie odpowiada za 10% - 35% ostrych zakażeń przewodu pokarmowego.<sup>2</sup>

W Stanach Zjednoczonych rocznie 3,5 mln przypadków biegunki spowodowanych jest przez zakażenie rotawirusami, a 50 000 chorych jest hospitalizowanych z tego powodu. Rocznie zakażenia rotawirusowe w Stanach Zjednoczonych są przyczyną 40-125 zgonów. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych rotawirusy są odpowiedzialne za od 5% do 10% wszystkich epizodów biegunki i za 30% - 50% wszystkich hospitalizacji z powodu biegunki u dzieci, które nie ukończyły 5. roku życia. Rotawirusy są przyczyną ponad 50% hospitalizacji z powodu sezonowego nasilenia biegunek. W Stanach Zjednoczonych 72% hospitalizacji z powodu infekcji rotawirusowych zdarza się w pierwszych 2 latach życia.

Według danych epidemiologicznych Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce w 2011 roku w populacji ogólnej dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (44 906 przypadków). Odnotowano również 8814 przypadków salmonellozy, 6538 przypadków innych zakażeń bakteryjnych jelit, a także 2196 przypadków bakteryjnych zatruc pokarmowych. Dla 35 226 przypadków biegunek i zapaleń żołądkowo-jelitowych nie udało się ustalić dokładnej etiologii. W sumie w 2011 roku odnotowano 97 680 przypadków zakażeń jelitowych, z których 64 974 (66%) wymagało hospitalizacji. Spośród 44 906 wirusowych zakażeń jelitowych, 30 769 stanowiły zakażenia wywołane przez rotawirusy.

Podobnie jak w populacji ogólnej, w populacji dzieci do lat 2 w 2011 roku dominowały zakażenia jelitowe o etiologii wirusowej (21 250 przypadków). Odnotowano również 2159 przypadków bakteryjnych zakażeń jelitowych (bez salmonellozy) i 108 przypadków bakteryjnych zatruc pokarmowych. Dla 13 067 przypadków biegunek i zapaleń żołądkowo-jelitowych nie udało się ustalić dokładnej etiologii. W sumie, w populacji dzieci do lat 2, w 2011 roku odnotowano 36 476 przypadków zakażeń jelitowych, z których 29 978 (82%) wymagało hospitalizacji.<sup>8</sup>

Tabela 1. Zachorowania na różne postaci zakażenia żołądkowo-jelitowego w Polsce – dane Państwowego Zakładu Higieny.

| Rok  | Liczba przypadków | Zapadalność (na 100 000 osób) | Liczba hospitalizacji | Odsetek hospitalizacji (%) |
|--|-------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Wirusowe zakażenia jelitowe ogółem (A08)                             |                   |                               |                       |                            |
| 2010*  | 32 723            | 85,7                          | 27 039                | 82,6                       |
| 2011†  | 44 906            | 117,6                         | 37 118                | 82,7                       |
| Wirusowe zakażenia jelitowe u dzieci do lat 2 (A08)                  |                   |                               |                       |                            |
| 2010   | 15 853            | 1901,7                        | 15 077                | 95,1                       |
| 2011   | 21 250            | 2549,1                        | 20 052                | 94,4                       |
| Zakażenia rotawirusami (A08.0)                                       |                   |                               |                       |                            |
| 2010   | 20 902            | 54,7                          | 20 170                | 96,5                       |
| 2011   | 30 769            | 80,6                          | 29 616                | 96,3                       |
| Zakażenia norowirusami (A08.1)                                       |                   |                               |                       |                            |
| 2010   | 2121              | 5,55                          | 508                   | 24,0                       |
| 2011   | 1402              | 3,67                          | 351                   | 25,0                       |
| Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe, BNO (A09)                   |                   |                               |                       |                            |
| 2010   | 26 303            | 68,9                          | 13 404                | 51,0                       |
| 2011   | 35 226            | 92,2                          | 15 088                | 42,8                       |
| Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe, BNO u dzieci do lat 2 (A09) |                   |                               |                       |                            |
| 2010   | 11 581            | 1389,2                        | 7 952                 | 68,7                       |
| 2011   | 13 067            | 1567,5                        | 8 165                 | 62,5                       |

Zgodnie ze statystykami Jednorodnych Grup Pacjentów publikowanymi na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia, w 2011 roku odnotowano 97 844 hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit u dzieci, z czego 80,65% dotyczyło dzieci w wieku do 6 lat (78 913 hospitalizacji). Biegunki, infekcyjne zapalenia żołądka i jelit (kody ICD-10: A08 i A09) stanowiły 76,45% rozpoznań. Szacunkowa liczba hospitalizacji z powodu wirusowego zakażenia jelit, wirusowego nieżytu jelit (A08), a także biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego

\* Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B, Staszewska E. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Warszawa 2011.

† Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 29.02.2012 r. Warszawa 2012.



o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (A09) u dzieci do 18. roku życia w 2011 wyniosła 74 802 – tabela 2. Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu stanowiły 32,12% wszystkich hospitalizacji, a nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy – 28,34%. Trzecią w kolejności przyczyną biegunki były nieokreślone zakażenia wirusowe, które stanowiły 12,91% wszystkich hospitalizacji.<sup>8</sup> Szacunkowa liczba hospitalizacji w populacji w wieku 0-6 lat wynosiła 60 328. Dla porównania, szacunkowa liczba hospitalizacji z powodu biegunek wirusowych w populacji dorosłych wynosi 4548 (JGP F47). W sumie wg danych NFZ w 2011 roku odnotowano około 79 350 hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD-10 A08 i A09. Hospitalizacje pacjentów w wieku do lat 6 stanowiły 76,03% wszystkich hospitalizacji.

Przeprowadzając projekcję rozkładu wieku populacji z danych NFZ na dane epidemiologiczne PZH, liczba pacjentów w wieku do lat 6 z rozpoznaniem ICD-10 A08-A09 wyniesie 60 925 (76,03% z 80 133 wszystkich rozpoznań A08-A09), z czego 34 318 dotyczy pacjentów w wieku do 2 lat. Biorąc pod uwagę fakt, że raportowana przez PZH częstość hospitalizacji w populacji dzieci do 2 lat waha się od 62,5% (A09) do 94,4% (A08) a w ogólnej populacji jest niższa i waha się od 42,8% (A09) do 82,7% (A08), wydaje się, że dane PZH są zaniżone w stosunku do statystyk NFZ.

Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit w populacji dzieci – dane NFZ (JGP P22).

| Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit |   | Liczba hospitalizacji | Udział, % |
|--|---|-----------------------|-----------|
| Razem  |   | 97 844                | 100%      |
| W tym:   |   |                       |           |
| A09  | Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu | 31 427                | 32,12%    |
| A08.0  | Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy                                     | 27 729                | 28,34%    |
| A08.4  | Zakażenia wirusowe jelit, nieokreślone  | 12 631                | 12,91%    |
| A08.2  | Nieżyt jelitowy wywołany przez adenowirusy                                    | 1 966                 | 2,01%     |
| A08.3  | Nieżyt jelitowy wywołany przez inne wirusy                                    | 1 047                 | 1,07%     |
| Łącznie:   |   | 74 802                | 76,45%    |
| W populacji 0-6 lat                                  |   | 60 328                | 80,65%    |

Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit w populacji dorosłych – dane NFZ (JGP F47).

| Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit |  | Liczba hospitalizacji | Udział, % |
|--|--|-----------------------|-----------|
| Razem  |  | 12865                 | 100%      |
| W tym:   |  |                       |           |
| A08.4  | Zakażenia wirusowe jelit, nie określone    | 2739                  | 21,29%    |
| A08.0  | Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy  | 1303                  | 10,13%    |
| A08.5  | Inne określone zakażenia jelit             | 350                   | 2,72%     |
| A08.3  | Nieżyt jelitowy wywołany przez inne wirusy | 156                   | 1,21%     |
| Łącznie:   |  | 4548                  | 35,35%    |

### 1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

Ze względu na zdecydowanie rzadsze występowanie bakteryjnej etiologii ostrej biegunki, według zaleceń ESPGHAN/ESPID nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badania mikrobiologicznego stolca u każdego dziecka z ostrą biegunką. Zaleca się, by to badanie wykonywać, gdy w stolcu jest krew lub śluz, bieguncce towarzyszy gorączka, występują objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub gdy w wywiadzie stwierdzono podróż do krajów o zwiększonym ryzyku infekcji bakteryjnej oraz w przypadku zachorowań epidemicznych. Wskazaniem do tego badania jest też przedłużanie się objawów biegunki. Nie zaleca się też aktualnie wykonywania innych badań, które dotąd były uważane za przydatne w różnicowaniu etiologii biegunki, jak oznaczenia leukocytów czy laktoferyny w stolcu.<sup>2,4</sup>

### 1.1.6 Leczenie

Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przypadku biegunki u niemowląt i dzieci wskazują przede wszystkim na potrzebę nawadniania za pomocą glukozowo-elektrolitowych doustnych płynów nawadniających. Farmakoterapia może wspomagać leczenie skracając czas terapii.<sup>2</sup> Wśród leków stosowanych w terapii biegunki, będącej następstwem nieżyty żołądka i jelit u niemowląt i dzieci do 5 lat znajdują się: adsorbenty, leki przeciwwydzielnicze, probiotyki i mikroelementy (cynk).<sup>2</sup>

Leki hamujące perystaltykę jelit (Loperamid), mimo że skracają czas trwania biegunki, nie są zalecane w populacji dzieci do sześciu lat ze względu na ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych (IIB\*).

Spośród dostępnych adsorbentów, jedynie smektyt może być rozważany jako terapia wspomagająca w leczeniu biegunek u dzieci w wieku do 5 lat (IIB). Pozostałe adsorbenty, takie jak kaolin-pektyna, attapulgit czy węgiel aktywowany, nie mają wystarczających dowodów klinicznych uzasadniających ich stosowanie u dzieci.

Probiotyki są skutecznym leczeniem wspomagającym leczenie biegunki (IIB), ale zalecane są wyłącznie te o udowodnionej skuteczności klinicznej, w tym przede wszystkim: *Lactobacillus GG* (IA) i *Saccharomyces boulardii* (IIB).

Cynk jest zalecany przez WHO, jako uniwersalne leczenie wszystkich dzieci z biegunką, należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej nie ma dowodów na skuteczność tej terapii w populacji europejskiej (IIIC).

Spośród leków przeciwwydzielniczych rekomendację ESPGHAN/ESPID do stosowania u dzieci w wieku do 5 lat ma tylko racekadotryl (IIB).

### 1.1.7 Profilaktyka - szczepienia



---

\* IA – mocne dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego; IIB – umiarkowanie silne dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji lub z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), lub dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami; IIIC – słabe dowody oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych.

### 1.1.8 Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano trzy wytyczne dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki u dzieci poniżej piątego roku życia: wytyczne brytyjskiego National Institute of Clinical Excellence (NICE) z 2009 roku, wytyczne Światowej Organizacji Gastroenterologicznej (ang. World Gastroenterology Organization) oraz ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases z 2008 roku.<sup>11,12,13</sup>

Wszystkie wytyczne wskazują, iż podstawową terapią w przypadku biegunki jest nawadnianie. Wytyczne ESPGHAN/ESPID wskazują, iż w pierwszej linii powinno się zastosować doustne płyny nawadniające o zmniejszonej lub niskiej osmolarności, a gdy przyjmowanie postaci doustnej jest z jakiś powodów niemożliwe, należy zastosować nawadnianie dojelitowe.<sup>11</sup> Nawadnianie dożylne jest wskazane jedynie w uzasadnionych przypadkach takich jak m. in.: ciężkie odwodnienie (utrata > 9% masy ciała), niepowodzenie leczenia doustnymi płynami nawadniającymi. Według tych samych wytycznych hospitalizacja powinna być zarezerwowana dla dzieci, które wymagają procedur szpitalnych, na przykład dożylnego nawadniania, w przypadku wystąpienia wstrząsu, zaburzeń neurologicznych (apatia, senność patologiczna, drgawki, itp.) czy uporczywych lub żółciowych wymiotów. W kwestii racekadotrylu, wyniki metaanalizy opartej na indywidualnych danych dla pacjentów popierają zasadność zastosowania leku w populacji dzieci z ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym, co odzwierciedlono w wytycznych ESPGHAN/ESPID z 2008 roku oraz wytycznych WGO z 2012 roku.<sup>14</sup>

W analizie nie uwzględniono wytycznych dotyczących leczenia alternatywnego, homeopatii i ziołolecznictwa.



Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących poszczególnych terapii biegunki u dzieci.

| Lek                   | NICE 2009  | ESPGHAN/ESPID 2008  | WGO 2012                                      |
|-----------------------|--|---|---|
| Loperamid             | Obecnie zaleca się unikanie tych leków w leczeniu dzieci z nieżytem żołądka i jelit.   | Nie powinien być stosowany w leczeniu nieżytu żołądka i jelit u dzieci.   | Nierekomendowany                              |
| Adsorbenty            |  | B.d.  | B.d.  |
| Smektyt               |  | Można rozważyć jego zastosowanie.   | B.d.  |
| Kaolin                |  | Nierekomendowany.   | B.d.  |
| Atapulgit             | B.d.   | Brak jest dostatecznych dowodów, aby można było rekomendować lek.   | B.d.  |
| Węgiel aktywowany     | Obecnie zaleca się unikanie tych leków w leczeniu dzieci z nieżytem żołądka i jelit. W czasie formułowania tych wytycznych (2009) produkt Hidrased nie był dostępny w Wielkiej Brytanii. | Nierekomendowany.   | B.d.  |
| Subsaliicylat bizmutu |  | Nie zaleca się rutynowego stosowania leku.  | B.d.  |
| Racekadotryl          |  | Można rozważyć zastosowanie w leczeniu nieżytu żołądka i jelit u dzieci, jakkolwiek powinny zostać przeprowadzone dobrze zaprojektowane, prospektywne badania skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku dzieci leczonych ambulatoryjnie. Wytyczne zostały sformułowane (2008) na podstawie 3 badań. | Ma udowodnioną skuteczność w populacji dzieci |
| Probiotyki            | Powinny zostać przeprowadzone dobrej jakości randomizowane badania kliniczne oceniające poszczególne probiotyki. Obecnie nierekomendowane.   | Mogą być skutecznym dodatkiem do terapii, jakkolwiek ponieważ brak jest dowodów na skuteczność wielu preparatów, sugeruje się stosowanie probiotyków z udowodnioną skutecznością.   | B.d.  |
| Prebiotyki            | B.d.   | Niezalecane.  | B.d.  |
| Cynk                  | Rekomendowany przez WHO.   | UNICEF i WHO zalecają suplementację cynkiem u starszych niemowląt i dzieci jako uniwersalną terapię biegunki.   | B.d.  |
| Kwas foliowy          | Rekomendowany.   | Nierekomendowany.   |   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Glutamina                               | Rekomendowana.                                | Nierekomendowana.  | B.d.  |
| Witamina A                              | Może przynosić pozytywne rezultaty kliniczne. | B.d.   | B.d.  |
| Błonnik                                 | Rekomendowany.                                | B.d.   | B.d.  |
| Nitazoksanid                            | B.d.  | Brak jest dostatecznych dowodów, aby można było rekomendować lek.  | B.d.  |
| Terapia przeciwinfekcyjna               | B.d.  | Nie powinna być stosowana u większości dzieci, które poza nieżytem żołądka i jelit są ogólnie zdrowe.  | Zalecana, jeśli znany patogen w przypadku infekcji przetrwałej: Shigella, Salmonella, Campylobacter |
| Antybiotykoterapia bakteryjnego nieżytu | Brak jednoznacznej rekomendacji.              | Nie jest rutynowo potrzebna; jedynie na specyficzne patogeny lub w określonych warunkach klinicznych.<br>W niektórych przypadkach antybiotykoterapia jest przeciwwskazana. |   |
| Podejście oparte na patogenach          | Brak jednoznacznej rekomendacji.              | Nieżyt żołądka i jelit spowodowany bakterią campylobacter lub shigella – rekomendacja pozytywna; w przypadku salmonelli – rekomendacja negatywna.                          |   |

### 1.1.8.1 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

Po przeszukaniu bazy Cochrane Library nie odnaleziono żadnych dokumentów stanowiących ocenę technologii medycznej leku, jakim jest Hidrasec (racekadotryl).

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dla racekadotrylu na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA.

W grudniu 2012 roku SMC wydało negatywną opinię dotyczącą zastosowania racekadotrylu w terapii biegunki u dzieci, jednak rekomendacja dotyczyła wniosku dla innej populacji – dzieci w wieku od 3 miesięcy do 11 lat. Powodem negatywnej rekomendacji był brak wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności pod

względem zwiększania odsetka wyleczeń we wnioskowanej populacji (podkreślono, że dostępne badania kliniczne wskazują na skuteczność w populacji dzieci do 3-4 lat, a nie do 11 lat). Agencja zaznacza jednak, że racekadotryl był istotnie lepszy niż placebo pod względem redukcji objętości stolca po 48 godzinach u dzieci z ostrą biegunką leczonych w warunkach szpitalnych.

W marcu 2013 roku na stronie NICE zamieszczono podsumowanie dowodów dotyczących zastosowania racekadotrylu u dzieci.<sup>15</sup> W podsumowaniu odniesiono się do negatywnej rekomendacji SMC podyktowanej niedostatecznymi ekonomicznymi oraz klinicznymi dowodami przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny (należy zaznaczyć, że rekomendacja odnosiła się do populacji dzieci w wieku do 11 lat, a więc odmiennej niż ta analizowana w niniejszym dokumencie) oraz do wytycznych NICE dotyczących postępowania w przypadku biegunki i wymiotów spowodowanych przez nieżyt żołądka i jelit u dzieci w wieku do 5 lat. Wytyczne zalecają stosowanie DPN u dzieci odwodnionych oraz narażonych na ryzyko odwodnienia jako podstawowego leczenia.

W swojej rekomendacji z lutego 2013 roku walijska All Wales Medicines Strategy Group nie rekomenduje zastosowania racekadotrylu u dzieci ze względu na brak przekonania, czy zaprezentowane dane kosztowe i kliniczne wystarczająco uzasadniają zastosowanie leku w obrębie walijskiego systemu zdrowotnego (należy zaznaczyć, że rekomendacja odnosiła się do populacji dzieci w wieku do 11 lat, a więc odmiennej niż ta analizowana w niniejszym dokumencie).

Greater Manchester Medicines Management Group w grudniu 2012 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą zastosowania racekadotrylu w terapii ostrej biegunki u dzieci i dorosłych. Grupa wskazała na brak wykazania przewagi substancji nad innymi dostępnymi terapiami i tym samym brak wystarczających danych uzasadniających refundację (należy zaznaczyć, że rekomendacja odnosiła się do populacji dzieci w wieku do 11 lat, a więc odmiennej niż ta analizowana w niniejszym dokumencie). Przyjęto, że racekadotryl ma niski priorytet wśród leków ubiegających się o refundację.

Na pozostałych stronach nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących zastosowania racekadotrylu u dzieci.

Poniższa tabela przedstawia zbiorcze zestawienie doniesień odnalezionych na wyżej wymienionych stronach internetowych.



Tabela 5. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.

| Region              | Kraj            | Agencja     | Rekomendacja     | Miesiąc i rok | Uzasadnienie   |
|---------------------|-----------------|-------------|------------------|---------------|--|
| Europa              | Wielka Brytania | CRD         | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | NICE        | odwołanie do SMC | marzec 2013   | brak wystarczających dowodów, populacja dzieci do 11 lat |
|                     |                 | NHSC        | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | GMMMG       | neg.             | grudzień 2012 | brak wystarczających dowodów, populacja dzieci do 11 lat |
|                     |                 | SMC         | neg.             | grudzień 2012 | brak wystarczających dowodów, populacja dzieci do 11 lat |
|                     |                 | AWMSG       | neg.             | luty 2013     | brak wystarczających dowodów, populacja dzieci do 11 lat |
|                     | Francja         | HAS         | b.d.             | -             | -  |
|                     | Belgia          | INAMI       | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | KCE         | b.d.             | -             | -  |
|                     | Holandia        | CVZ         | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | GR          | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | ZonMw       | b.d.             | -             | -  |
|                     | Szwecja         | SBU         | b.d.             | -             | -  |
|                     | Dania           | DACEHTA     | b.d.             | -             | -  |
|                     | Czechy          | SUKL        | b.d.             | -             | -  |
| Niemcy              | IQWiG           | b.d.        | -                | -             |  |
| Ameryka Północna    | USA             | AHRQ        | b.d.             | -             | -  |
|                     |                 | FDA         | b.d.             | -             | -  |
|                     | Kanada          | CADTH       | b.d.             | -             | -  |
| Ameryka Południowa  | Argentyna       | IECS        | b.d.             | -             | -  |
|                     | Brazylia        | DECIT-CGATS | b.d.             | -             | -  |
| Australia i Oceania | Australia       | PBAC        | b.d.             | -             | -  |
|                     | Nowa Zelandia   | HSAC        | b.d.             | -             | -  |

Legenda: neg. – rekomendacja negatywna; b.d. – brak rekomendacji.

## 1.2 Interwencja

### 1.2.1 Hidrasec (racekadotryl)

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>16,17</sup>

|   |   |
|---|---|
| Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)                              | racecadotril  |
| Opatentowane nazwy handlowe   | Hidrasec®   |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)                                    | pozostałe leki przeciwbiegunkowe (A07XA04)                          |
| Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Bioprojet Europe Ltd.<br>29 Earlsfort Terrace, Dublin-2<br>Irlandia |
| Data dopuszczenia do obrotu w UE  | brak danych   |

Hidrasec (10 mg lub 30 mg) to granulat do sporządzania roztworu doustnego, opakowanie 16 saszetek.

Substancja czynna: Każda saszetka zawiera 10 mg lub 30 mg racekadotrylu (*Racecadotrilum*).

#### Wskazania do stosowania

Uzupełniające leczenie objawowe ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z jednoczesnym stosowaniem nawodnienia doustnego i zwykłego postępowania podtrzymującego, jeśli samo takie leczenie nie pozwala na opanowanie objawów klinicznych, a leczenie przyczynowe nie jest możliwe.

Jeśli można zastosować leczenie przyczynowe, racekadotryl można podać jako leczenie uzupełniające.

#### Dawkowanie i sposób podawania

Hidrasec 10 mg i 30 mg przyjmowany jest doustnie, z równoczesnym podawaniem doustnych płynów nawadniających.

Hidrasec 10 mg jest przeznaczony dla dzieci < 13 kg, a Hidrasec 30 mg dla dzieci ≥ 13 kg.

Dawka zalecana uzależniona jest od masy ciała: 1,5 mg/kg na każdą dawkę, 3 razy dziennie, w równych odstępach czasu.

Niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszetka zawierająca 10 mg 3 razy dziennie.

Niemowlęta od 9 kg do 13 kg: dwie saszetki zawierające 10 mg 3 razy dziennie.

Dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg: jedna saszetka zawierająca 30 mg 3 razy dziennie.

Dzieci o masie ciała powyżej 27 kg: dwie saszetki zawierające 30 mg 3 razy dziennie.

Długość czasu leczenia u dzieci w trakcie badań klinicznych wynosiła 5 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu oddania dwóch normalnych stolców. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 7 dni. Nie zaleca się długotrwałego stosowania racekadotrylu.

Nie są dostępne badania kliniczne u dzieci poniżej 3 miesiąca życia.

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe leki przeciwbiegunkowe; kod ATC: A 07 XA 04.

Racekadotryl jest prolekiem, który musi ulec hydrolizie do aktywnego metabolitu tiorfanu. Tiorfan jest inhibitorem enkefalinazy jelitowej, enzymu białkowego błony komórkowej zlokalizowanego w różnych tkankach, a szczególnie w nabłonku jelita cienkiego. Enzym ten bierze udział zarówno w trawieniu białek egzogennych, jak i rozkładzie białek endogennych takich jak enkefalin. W konsekwencji racekadotryl selektywnie chroni endogenne enkefaliny, które wykazują swoje fizjologiczne działanie w przewodzie pokarmowym, przedłużając ich przeciwwydzielnicze działanie.

Racekadotryl jest substancją czynną o działaniu przeciwwydzielniczym wyłącznie w obrębie jelit. Zmniejsza nadmierne wydzielanie przez jelita wody i elektrolitów wywołane przez toksyny cholery lub stan zapalny i nie wpływa na podstawową czynność wydzielniczą. Racekadotryl wywołuje szybkie działanie przeciwbiegunkowe bez zmiany ciągłości pasażu przez jelita.

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci racekadotryl zmniejszył odpowiednio o 40% i 46% masę stolca w czasie pierwszych 48 godzin. Odnotowano również znaczne zmniejszenie czasu trwania biegunki i konieczność nawadniania.

Racekadotryl nie powoduje obniżenia napięcia brzucha. Podczas badań klinicznych racekadotryl wywołał wtórne zaparcia w porównaniu do placebo. Po podawaniu doustnym wykazuje działanie wyłącznie obwodowe, bez wpływu na centralny układ nerwowy.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dostępność biologiczna: Po podaniu doustnym racekadotryl jest szybko wchłaniany. Czas potrzebny do zahamowania enkefalinazy w osoczu wynosi 30 minut. Tylko około 1% przyjętej dawki ulega dystrybucji w tkankach. 90% aktywnego metabolitu racekadotrylu (RS)-N-(1-oksy-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl) glicyna zostaje związane z białkami osocza (głównie albuminy). Właściwości farmakokinetyczne racekadotrylu nie ulegają zmianie po dłuższym stosowaniu oraz u osób w podeszłym wieku. Czas i długość działania racekadotrylu są uzależnione od dawki. Najwyższa inhibicja enkefalinazy w osoczu osiągnięta jest po około 2 godzinach, i odpowiada zahamowaniu 90% po dawce 1,5 mg/kg. Długość czasu trwania inhibicji enkefalinazy wynosi około 8 godzin.

Metabolizm i wydalanie: Okres półtrwania, mierzony jako zahamowanie enkefalinazy w osoczu, wynosi około 3 godziny. Racekadotryl jest szybko hydrolizowany to (RS)-N-(1-oksy-2-(merkaptometyl)-3-fenylpropyl) glicyny, aktywnego metabolitu, który z kolei

jest przekształcany w nieaktywny metabolit. Racekadotryl jest usuwany w postaci nieaktywnego metabolitu, głównie przez nerki, i w znacznie mniejszym stopniu z kałem. Wydalanie przez płuca jest nieznaczne.

Szczególne grupy pacjentów: U pacjentów z cukrzycą należy wziąć pod uwagę, że każda saszетка zawiera 0,966 g sacharozy. Jeśli ilość sacharozy (źródło glukozy i fruktozy) obecna w dziennej dawce produktu Hidrasec przekroczy 5 g na dobę należy uwzględnić to w dziennej porcji cukru.

Nie należy podawać produktu niemowlętom poniżej 3 miesiąca życia z powodu braku badań klinicznych w tej grupie pacjentów.

Nie należy podawać produktu dzieciom z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby niezależnie od ciężkości schorzenia z powodu braku badań w tej grupie pacjentów.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

W związku z zawartością sacharozy Hidrasec jest przeciwwskazany u pacjentów z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zażywanie produktu Hidrasec nie zmienia standardowego sposobu nawadniania.

Ważne, aby dziecko przyjmowało duże ilości płynów.

W przypadku ciężkiej lub przedłużającej się biegunki z towarzyszącymi wymiotami lub brakiem apetytu należy rozważyć dożylny sposób nawadniania.

Wystąpienie krwistych lub ropnych stolców z towarzyszącą gorączką może wskazywać na zakażenie bakteryjne będące przyczyną biegunki lub obecność innych ciężkich chorób. Racekadotryl nie był badany w czasie biegunek leczonych antybiotykami. Z tego powodu nie należy podawać racekadotrylu podczas tych schorzeń.

Produkt Hidrasec nie został wystarczająco przebadany w czasie biegunek przewlekłych.

U pacjentów z cukrzycą należy wziąć pod uwagę, że każda saszетка zawiera 0,966 g sacharozy.

Jeśli ilość sacharozy (źródło glukozy i fruktozy) obecna w dziennej dawce produktu Hidrasec przekroczy 5 g na dobę należy uwzględnić to w dziennej porcji cukru.

Nie należy podawać produktu niemowlętom poniżej 3 miesiąca życia z powodu braku badań klinicznych w tej grupie pacjentów.

Nie należy podawać produktu dzieciom z zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby niezależnie od ciężkości schorzenia z powodu braku badań w tej grupie pacjentów.

Z powodu prawdopodobieństwa zmniejszenia biodostępności produktu nie należy podawać w przypadku przedłużających się, niekontrolowanych wymiotów.

#### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie opisano żadnych interakcji tego preparatu z innymi lekami.

U ludzi równoczesne leczenie racekadotrylem i loperamidem lub nifuroksazydem nie zmienia kinetyki racekadotrylu.

## **1.3 Komparatory**

### **1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi postępowania w przypadku biegunki u niemowląt i dzieci, przede wszystkim należy zastosować nawadnianie za pomocą glukozowo-elektrolitowych doustnych płynów nawadniających. Farmakoterapia może wspomagać leczenie, skracając czas terapii, lub zmniejsza liczby biegunkowych stolców. Wśród leków stosowanych w komplementarnej terapii ostrej biegunki, będącej następstwem niżyty żołądka i jelit u niemowląt i dzieci do 5 lat znajdują zastosowanie: adsorbenty, leki przeciwwydzielnicze (np. Hidrasec), probiotyki i mikroelementy (cynk).

Leki hamujące perystaltykę jelit (Loperamid), mimo że skracają czas trwania biegunki, nie są zalecane w populacji dzieci do 6 lat ze względu na ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych (IIB). Wobec ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przewyższającego potencjalne korzyści kliniczne z zastosowania loperamidu, nie jest on zalecany w terapii dzieci. Loperamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Amerykańską Akademię Pediatrii oraz wytyczne kliniczne leczenia biegunki u dzieci. Zidentyfikowano przegląd systematyczny Li 2007 obejmujący 13 badań klinicznych dotyczący zastosowania loperamidu u dzieci. Przegląd i metaanaliza dotyczą badań z randomizacją przeprowadzonych wśród dzieci młodszych niż 12 lat z ostrą biegunką, porównujących loperamid z placebo. W porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo, u pacjentów przydzielonych do grupy loperamidu biegunka rzadziej trwała nadal po upływie 24 godzin (współczynnik rozpowszechnienia: 0,66, 95% przedział ufności [CI]: 0,57; 0,78), mieli oni krótszy czas trwania biegunki o 0,8 dnia (95% CI: 0,7; 0,9) i mniejszą liczbę stolców po upływie 24 godzin (0,84, 95% CI: 0,77; 0,92). Wyniki były podobne, gdy zastosowano model losowy. Poważne działania niepożądane, zdefiniowane jako niedrożność jelit, ospałość lub zgon odnotowano w przypadku ośmiu z 927 dzieci przyjmujących loperamid (0,9%, 95% CI: 0,4%; 1,7%). Poważnych działań niepożądanych nie odnotowano u żadnego z 764 dzieci przydzielonych do grupy otrzymujących placebo (0%, 95% CI: 0% do 0,5%). Wśród dzieci przypisanych do grupy

loperamidu, poważne działania niepożądane wystąpiły tylko wśród dzieci poniżej 3. roku życia.<sup>18</sup>

Spośród dostępnych adsorbentów, jedynie smektyt może być rozważany jako terapia wspomagająca w leczeniu biegunek u dzieci w wieku poniżej 5 lat (IIB). Pozostałe adsorbenty, takie jak kaolin-pektyna, attapulgit czy węgiel aktywowany, nie mają wystarczających dowodów klinicznych uzasadniających ich stosowanie u dzieci.

Probiotyki są skutecznym leczeniem wspomagającym leczenie biegunki (IIB), ale zalecane są wyłącznie te o udowodnionej skuteczności klinicznej, w tym przede wszystkim: *Lactobacillus GG* (IA) i *Saccharomyces boulardii* (IIB).

Cynk jest zalecany przez WHO, jako uniwersalne leczenie wszystkich dzieci z biegunką, należy jednak podkreślić, że w chwili obecnej nie dowodów na skuteczność tej terapii w populacji europejskiej (IIC).

W wytycznych klinicznych postępowania w przypadku wystąpienia ostrej biegunki u dzieci, jako główny element postępowania wskazuje się nawadnianie za pomocą doustnych płynów nawadniających. Spośród farmakoterapii będących wg wytycznych klinicznych opcją leczenia uzupełniającego dla doustnych płynów nawadniających, tj. terapii smektytem oraz probiotykami, żadna nie jest obecnie refundowana. W związku z powyższym jedynym uzasadnionym komparatorem dla rozważanej interwencji są doustne płyny nawadniające stosowane w monoterapii (bez wspomagającej farmakoterapii).

### 1.3.2 Doustne płyny nawadniające

Podstawę leczenia chorych z biegunką o lekkim bądź umiarkowanym przebiegu stanowią doustne płyny nawadniające. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi postępowania w przypadku biegunki u niemowląt i dzieci, przede wszystkim należy zastosować nawadnianie za pomocą glukozowo-elektrolitowych doustnych płynów nawadniających.

Metaanaliza 17 badań z randomizacją przeprowadzona przez Hartlinga i wsp.<sup>19</sup> dowodzi, że nawadnianie doustne jest bezpieczniejsze niż dożylne, rzadziej powoduje działania niepożądane, na przykład zapalenie żył, skraca czas hospitalizacji i jedynie u około 4% dzieci terapia kończy się niepowodzeniem. Leczenie DPN może być nieskuteczne w przypadku ciężkiej postaci odwodnienia oraz u dzieci, u których dodatkowo występują wymioty. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami europejskich towarzystw naukowych (ESPGHAN, ESPID) przy niemożliwej podaży doustnej DPN zaleca się nawadnianie enteralne za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego, które skutecznością dorównuje nawadnianiu dożylnemu.

Nawadnianie doustne DPN należy prowadzić w dwóch etapach. Podczas pierwszego etapu, zwanego fazą rehydratacji, należy zastosować DPN w ilości zależnej od stopnia

odwodnienia, 50–100 ml na kg masy ciała dziecka przez 4 godziny oraz dodatkowo 5–10 ml na kg masy ciała po każdym wymiotach lub oddanym stolcu. W drugim etapie, zwanym leczeniem podtrzymującym lub okresem realimentacji, prowadzi się dalej leczenie za pomocą DPN w ilości, która odpowiada zapotrzebowaniu płynowemu dziecka oraz dodatkowo 5–10 ml na kg masy ciała po każdym wymiotach lub oddanym stolcu, ale w tym okresie przede wszystkim wraca się do żywienia dziecka, najczęściej do diety sprzed biegunki – nieznacznie zmodyfikowanej. U dzieci z ostrą biegunką, z wyjątkiem chorych na cholere, zgodnie z aktualnymi zaleceniami ESPGHAN/ESPID zaleca się stosowanie DPN o zmniejszonej osmolarności – stężenie sodu wynosi 60 mmol/l. Takie postępowanie zmniejsza objętość stolca, natężenie wymiotów i rzadziej kończy się niepowodzeniem.<sup>20</sup> Preparaty hipoosmolarne dostępne w Polsce to na przykład Orsalit i Floridral. Dodatek probiotyków szczepu LGG (*Lactobacillus rhamnosus GG*) dodatkowo może korzystnie wpływać na przebieg ostrej biegunki. Zagadnieniem jeszcze nierozstrzygniętym jest dodatek cynku do DPN. Pierwsze doniesienia są dość obiecujące, może to skracać czas trwania biegunki, zwłaszcza u dzieci z krajów rozwijających.<sup>2,3</sup>

Ponieważ samo podanie DPN nie skraca czasu trwania biegunki ani nie zmniejsza liczby biegunkowych stolców, rutynowo dodatkowo stosuje się środki farmakologiczne wspomagające leczenie.

W Polsce wśród doustnych płynów nawadniających refundacją objęty jest preparat Gastrolit (grupa limitowa 9.0 Elektrolity do podawania doustnego) - odpłatność ryczałt.

## 1.4 Oceniane punkty końcowe

Punkty końcowe analizowane w badaniach to:

- skuteczność leczenia:
  - masa stolców;
  - liczba stolców;
  - średni czas trwania biegunki;
  - odsetek wyleczeń;
  - częstość hospitalizacji;
  - nawodnienie;
- bezpieczeństwo leczenia:
  - działania niepożądane łącznie;
  - działania niepożądane związane z leczeniem;
  - wymioty;
  - wzdęcia;
  - ból brzucha;
  - senność, nerwowość, pokrzywka, krwimocz.

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania racekadotrylu (Hidrasec®) w leczeniu komplementarnym objawowej biegunki u niemowląt w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do pięciu lat, z równoczesnym przyjmowaniem doustnych płynów nawadniających.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

| Kryterium              | Charakterystyka   |
|------------------------|---|
| Populacja (P)          | <ul style="list-style-type: none"><li>Niemowlęta w wieku powyżej 3 miesięcy i dzieci do pięciu lat z rozpoznaną ostrą biegunką</li></ul>  |
| Rodzaj interwencji (I) | <ul style="list-style-type: none"><li>Hidrasec w skojarzeniu z doustnymi płynami nawadniającymi</li></ul>   |
| Komparator (C)         | <ul style="list-style-type: none"><li>placebo + doustne płyny nawadniające;</li><li>doustne płyny nawadniające;</li></ul>   |
| Efekty zdrowotne (O)   | <ul style="list-style-type: none"><li>masa stolców;</li><li>liczba stolców;</li><li>średni czas trwania biegunki;</li><li>odsetek wyleczeń;</li><li>częstość hospitalizacji;</li><li>objętość płynów koniecznych do nawodnienia;</li><li>bezpieczeństwo leczenia.</li></ul> |



## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych przeszukano dostępne abstrakty z konferencji European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Annual Meeting (lata 2007 i 2009-2012).
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
  - Center for Reviews and Dissemination,
  - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

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

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych: 09.09.2013.

### 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

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

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

- Badana populacja:
  - Niemowlęta powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką.
- Badana interwencja:
  - Hidrasec w skojarzeniu z doustnymi płynami nawadniającymi – dawka uzależniona od masy ciała: 1,5 mg/kg 3 razy dziennie (niemowlęta poniżej 9 kg: jedna saszetka zawierająca 10 mg 3 razy dziennie; niemowlęta od 9 kg do 13 kg: dwie saszetki zawierające 10 mg 3 razy dziennie; dzieci o masie ciała od 13 kg do 27 kg: jedna saszetka zawierająca 30 mg 3 razy dziennie; dzieci o masie ciała powyżej 27 kg: dwie saszetki zawierające 30 mg 3 razy dziennie).
- Komparator:
  - placebo + doustne płyny nawadniające,
  - doustne płyny nawadniające.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych:
  - skuteczność leczenia oceniana jako wpływ na:
    - liczbę i masę stolców;
    - czas trwania biegunki;
    - odsetek wyleczeń,
    - częstość hospitalizacji,
  - bezpieczeństwo leczenia.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, z grupą kontrolną (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją lub bez.

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Badana populacja:
  - dorośli chorzy lub dzieci w wieku powyżej 6 lat;
  - zdrowi ochotnicy.
- Badana interwencja:
  - Hidrasec stosowany w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- Metodyka badania:
  - badania retrospektywne, bez grupy kontrolnej.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (O.A.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania).

### 3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad.<sup>21</sup> Prace oceniano także pod kątem:

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (O.A., M.F.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

## 3.2 Strategia analizy badań

Punkty końcowe analizowane w przeglądzie oceniano niezależnie w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, a tam gdzie było to możliwe, przedstawiono

również wyniki dla populacji łącznej. Dodatkowo dla każdego punktu końcowego przeprowadzono analizę subpopulacji pacjentów biorących udział w badaniach Santos 2009 i Cojocarú 2002, w których według opisu schemat dawkowania racekadotrylu był zależny od przedziałów wagowych, co jest całkowicie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz rozdział 1.2).

### 3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p. W przypadku badań, w których raportowano standardowy błąd średniej (*SEM - standard error mean*) oraz podano liczebność próby, na potrzeby analizy statystycznej obliczono odchylenie standardowe (*SD - standard deviation*), zgodnie ze wzorem:  $SD = SEM \times \sqrt{n}$ . Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Microsoft Excel 2007.

### 3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNH (*number needed to harm*). Liczbę NNH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Microsoft Excel 2007.

## 4 Wyniki wyszukiwania

### 4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwania baz danych 352 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 19 pełnych tekstów badań zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac, do opracowania włączono 6 prac opisujących 5 kontrolowanych badań klinicznych. Dodatkowo w toku przeglądania referencji odnalezionych doniesień zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne w języku hiszpańskim, które włączono do niniejszego przeglądu – badanie Gutierrez-Castrellon 2010. Badanie to do chwili zakończenia pracy na niniejszym raporcie nie zostało opublikowane. Łącznie zidentyfikowano i włączono do przeglądu 6 kontrolowanych badań klinicznych: Alvarez Calatayud 2009, Cojocar 2002 (badania bez randomizacji), Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010, Salazar-Lindo 2000 i Santos 2009.

W toku przeglądania baz danych zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne w języku hiszpańskim, które nieznacznie wykraczało poza kryteria włączenia (w badaniu nie podano dawkowania racekadotrylu, a grupa kontrolna leczona była kaolinem/pektyną). W badaniu Melendez Garcia 2007 zakres wieku pacjentów wynosił 3-71 miesięcy, podczas gdy w pozostałych badaniach maksymalny wiek pacjentów wynosił 48 miesięcy. Ze względu na wątpliwości dotyczące jakości merytorycznej dowodów oraz słabą jakość graficzną publikacji (m.in. brak możliwości odczytania danych z tabeli) publikacja Melendez Garcia 2007 nie została włączona do przeglądu, a wyniki opisano w Aneksie 14 jako dodatkowe dowody.

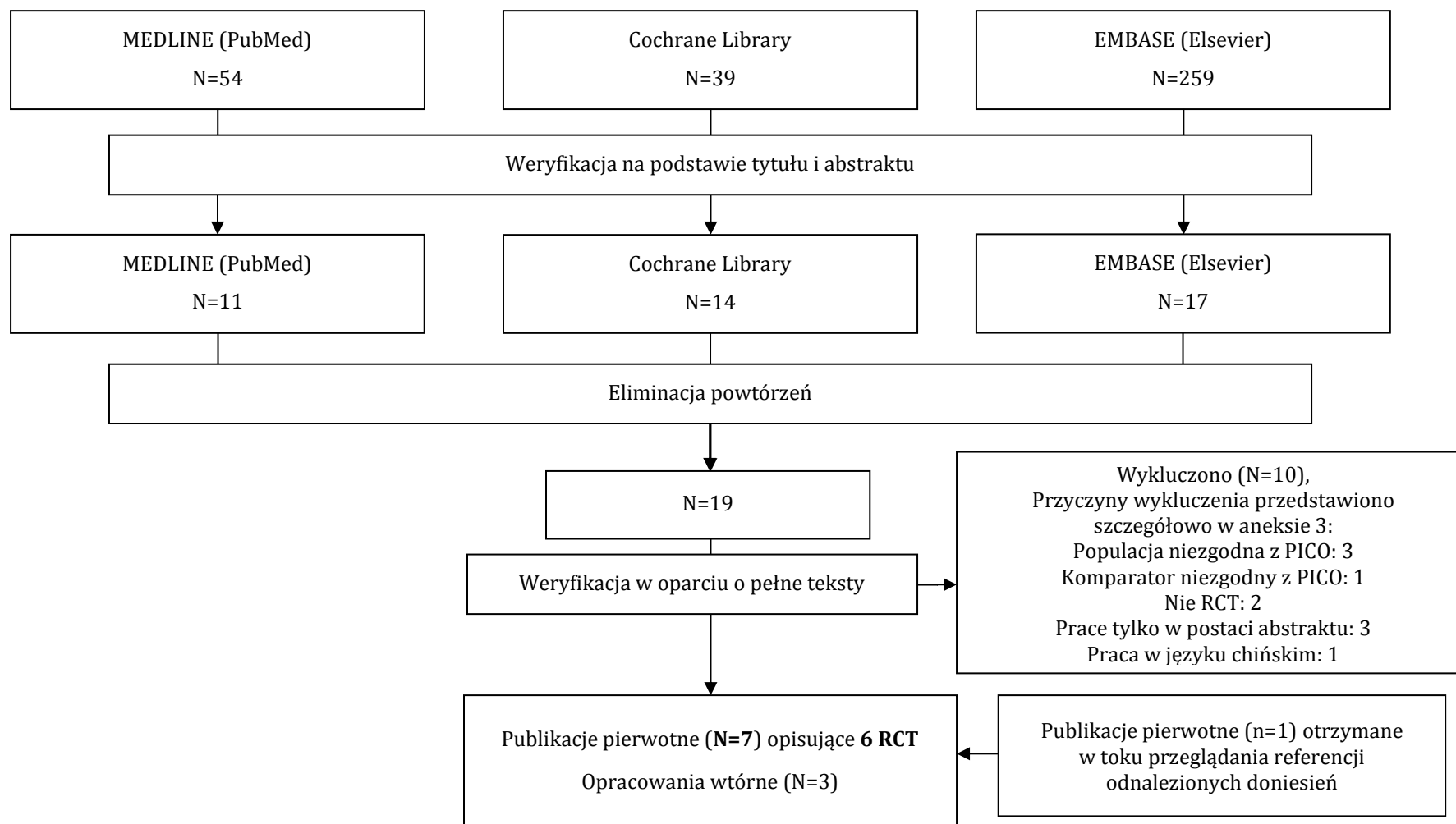
Ponadto w toku przeszukiwania książek abstraktów z konferencji American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting oraz European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) zidentyfikowano 2 abstrakty niespełniające kryteriów włączenia (abstrakty te były również indeksowane w przeszukiwanych bazach danych).

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych zidentyfikowano 3 opracowania spełniające kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa – Szajewska 2007, Emperanza Knorr 2008 i Lehert 2011.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), przedstawiono w aneksie 7.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (O.A., M.F.) w zakresie selekcji prac.



## 4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały opisane w pełnych raportach.

W toku przeszukiwań baz bibliograficznych i rejestrów badań zidentyfikowano 6 badań, w których porównywano racekadotryl w skojarzeniu z doustnym nawodnieniem z kontrolą, którą stanowiło nawodnienie w monoterapii lub w skojarzeniu z placebo.

W badaniach Santos 2009 i Cojocar 2002 u dzieci poniżej 9 kg stosowano jedną saszetkę zawierającą 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, u dzieci od 9 kg do 13 kg dwie saszetki zawierające 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci o masie ciała powyżej 13 kg – jedną saszetkę zawierającą 30 mg racekadotrylu 3 razy dziennie.<sup>16,17</sup> W pozostałych badaniach dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała.

Badania Alvarez Calatayud 2009 oraz Cojocar 2002 były badaniami obserwacyjnymi. Jakość tych badań oceniono za pomocą Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Pozostałe badania włączone do przeglądu były randomizowanymi badaniami klinicznymi. Metodę randomizacji opisano jedynie w badaniach Gutierrez-Castrellon 2010 i Salazar-Lindo 2000. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Wyjściowe dane demograficzne opisano w Aneksie 5.

Badania Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010 i Salazar-Lindo 2000 były podwójnie zaślepienie, podczas gdy pozostałe badania zostały przeprowadzone bez zaślepienia.

Populację we wszystkich badaniach stanowiły dzieci z ostrą biegunką w wieku do 5 lat. Do badania Salazar-Lindo 2000 włączono jedynie chłopców. Badania Cezard 2001 i Salazar-Lindo 2000 dotyczyły pacjentów hospitalizowanych, a badania Alvarez Calatayud 2009, Cojocar 2002, Melendez Garcia 2007 i Santos 2009, chorych leczonych ambulatoryjnie. W publikacji Gutierrez-Castrellon 2010 opisano wyniki dwóch niezależnych badań, w których leczono odpowiednio chorych hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie.

Najdłuższy czas obserwacji założono w badaniu Alvarez Calatayud 2009 (10 dni). Badania Cojocar 2002 i Santos 2009 trwały po 7 dni, a badanie Cezard 2001 – 6 dni. Czas obserwacji w pozostałych badaniach wynosił 5 dni.

Badanie Cezard 2001 było badaniem wieloośrodkowym (13 ośrodków we Francji). W badaniu Cojocar 2002 nie podano informacji o liczbie i lokalizacji ośrodków. Pozostałe badania przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach w Peru, Hiszpanii lub Meksyku.

Szczegółowe protokoły badań opisano we wszystkich badaniach i nie zmieniono ich w trakcie trwania leczenia.

We wszystkich badaniach zamieszczono opis użytych metod statystycznych. Uzasadnienie wielkości populacji rekrutowanych do leczenia zamieszczono w badaniach Alvarez Calatayud 2009, Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010 i Santos 2009.

Badanie Salazar-Lindo 2000 było sponsorowane przez firmę Bioprojet Pharma. Firma Ferrer sponsorowała badania Alvarez Calatayud 200 i Santos 2009, a badanie Gutierrez-Castrellon 2010 – National Institute of Pediatrics i Mexico Ferrer Laboratories. Udział sponsora w pozostałych badaniach nie został opisany.

Ocenę skuteczności leczenia w badaniach przeprowadzono w oparciu o analizę ITT. Wyjątek stanowi badanie Cezard 2011, w którym zastosowano analizę, obejmującą wszystkich pacjentów, dla których dostępne były jakiegokolwiek dane, oraz analizę *per-protocol*.

Prace były umiarkowanej jakości (1-4 punkty w skali Jadad; średnia: 2,3 punktu). Metodę randomizacji opisano jedynie w badaniach Gutierrez-Castrellon 2010 i Salazar-Lindo 2000. Badania Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010 i Salazar-Lindo 2000 były podwójnie zaślepione, a sposób zaślepienia został właściwie opisany. Pozostałe badania zostały przeprowadzone bez zaślepienia. Odsetek pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania przedstawiono w badaniach Cezard 2001 i Salazar-Lindo 2000.

Badania Alvarez Calatayud 2009 oraz Cojocarú 2002 były badaniami obserwacyjnymi, a jakość obu badań oceniono za pomocą Newcastle-Ottawa Scale na 7 gwiazdek.

Podsumowanie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Aneksie 4. Podsumowanie metodyki badań przedstawiono w Aneksie 4 i 8.



## 5 Badania wtórne

Zidentyfikowano trzy opracowania wtórne dotyczące zastosowania racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci: Szajewska 2007, Empreanza Knorr 2008 i Lehert 2011.

### 5.1 Lehert 2011

W przeglądzie systematycznym Lehert 2011 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo racekadotrylu, jako leczenia komplementarnego biegunki w porównaniu z DPN + placebo lub samym DPN.

Przeгляд systematyczny oparty był na indywidualnych danych pacjentów i objął dziewięć badań klinicznych: Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000, Savitha 2006 (abstrakt konferencyjny), Gutierrez 2008 (opisujący dwa niezależne badania), Cojocarú 2002, Santos 2009, Alvarez-Calatayud 2009 oraz Melendez 2007. Badania zostały zidentyfikowane w toku przeszukiwania elektronicznych baz danych do 31 grudnia 2010 oraz zbierania informacji od sponsorów i głównych badaczy. Łącznie metaanaliza objęła 1 384 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 71 miesięcy cierpiących na ostrą biegunkę.

W przeglądzie oceniano czas trwania biegunki w populacji 1 384 pacjentów, liczbę stolców biegunkowych w populacji pacjentów ambulatoryjnych (n=695) i masę stolców w populacji szpitalnej (n=637). Zastosowano również predykcyjny model wyzdowień oparty na indywidualnych danych pacjentów. Wyniki uwzględniają m.in.: status obecności rotawirusa, stopień odwodnienia, leczenie ambulatoryjne/szpitalne, region badania (Europa vs pozostałe regiony), wiek badanej populacji (niemowlęta <1 r.ż., dzieci >1 r.ż.). Wyzdrowienie zdefiniowano jako brak stolców w ciągu 12 godzin lub 2 kolejno występujące uformowane stolce. W tabeli 6 przedstawiono wyniki dla trzech punktów końcowych z uwzględnieniem obecności rotawirusa oraz stopnia odwodnienia.

Tabela 6. Wyniki dla trzech punktów końcowych w zależności od stopnia odwodnienia i obecności rotawirusa.

| Kategoria odwodnienia        | Biegunka nierotawirusowa |             |             | Biegunka rotawirusowa |             |             |
|------------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-----------------------|-------------|-------------|
|                              | Łagodne                  | Umiarkowane | Silne       | Łagodne               | Umiarkowane | Silne       |
| Czas trwania biegunki (dni)* |                          |             |             |                       |             |             |
| Placebo                      | 1,2 ± 0,7                | 2,1 ± 1,0   | 2,2 ± 0,7   | 2,1 ± 1,0             | 2,8 ± 1,3   | 3,7 ± 0,8   |
| Racekadotryl                 | 0,9 ± 0,5                | 1,7 ± 1,3   | 1,4 ± 0,4   | 0,9 ± 0,9             | 1,9 ± 1,1   | 2,4 ± 0,8   |
| Liczba luźnych stolców*      |                          |             |             |                       |             |             |
| Placebo                      | 8,8 ± 4,4                | 9,2 ± 4,0   | 10,1 ± 3,0  | 10,7 ± 5,4            | 11,8 ± 5,3  | 11,0 ± 4,9  |
| Racekadotryl                 | 6,5 ± 4,0                | 5,5 ± 4,5   | 13,0 ± 6,1  | 8,9 ± 5,9             | 5,7 ± 4,3   | 8,4 ± 7,3   |
| Masa stolca (kg)*            |                          |             |             |                       |             |             |
| Placebo                      | 0,35 ± 0,31              | 0,81 ± 0,63 | 1,02 ± 0,54 | 0,95 ± 0,59           | 1,34 ± 0,88 | 1,64 ± 1,36 |
| Racekadotryl                 | 0,35 ± 0,21              | 0,48 ± 0,44 | 0,62 ± 0,45 | 0,48 ± 0,49           | 0,81 ± 0,61 | 0,75 ± 0,53 |

\*mediana (± rozstęp międzykwartyłowy). Od początku terapii.

### Czas trwania biegunki

Czas trwania biegunki przed włączeniem do badania nie różnił się pomiędzy grupą placebo ( $41,76 \pm 38,61$  h) i grupą racekadotrylu ( $40,50 \pm 56,72$  h). Mediana czasu trwania biegunki po włączeniu do badania wynosiła 2,17 dnia, odpowiednio 2,81 i 1,75 dla placebo i racekadotrylu. Wysoce istotnymi statystycznie predyktorami były stopień odwodnienia (HR=0,87/każdy stopień odwodnienia lub 13% mniej wyleczonych pacjentów na każdy stopień) i obecność rotawirusa (HR=0,73;  $p < 0,001$ ). Ponad dwa razy więcej pacjentów wyzdrowiało w dowolnym czasie w grupie racekadotrylu w porównaniu z placebo (HR = 2,04 [95%CI: 1,85; 2,32],  $p < 0,001$ ). Nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu na skuteczność leczenia racekadotrylem takich czynników jak: stopień odwodnienia obecność rotawirusa lub typ badania (warunki szpitalne vs ambulatoryjne), lub miejscem przeprowadzenia badania (kraje europejskie vs pozostałe). Wyniki były bardzo podobne dla niemowląt (< 1 roku) – HR=2,01 (95%CI: 1,71; 2,36),  $n=714$ ,  $p<0,001$ , i małych dzieci (> 1 roku) – HR=2,16 (95%CI: 1,83; 2,57),  $n=670$ ,  $p<0,001$ . Heterogeniczność pomiędzy badaniami była niewielka ( $I^2=0,28$ ).

Masa stolca

Wartości dotyczące masy stolca były dostępne jedynie dla pacjentów hospitalizowanych (n=637). Istotne predykatory były podobne do modelu czasu trwania biegunki. Średni współczynnik masy stolca w grupach racekadotryl/placebo wynosił 0,59 (95%CI: 0,51; 0,74), p<0,001. Interakcje pomiędzy leczeniem a rotawirusem i stopniem odwodnienia nie były istotne (heterogeniczność na poziomie I<sup>2</sup> = 31%).

Liczba stolców biegunkowych

Liczba stolców biegunkowych została udokumentowana dla wszystkich badań, w których brali udział pacjenci ambulatoryjni (n=695). Istotnymi predyktorami była liczba luźnych stolców podczas dnia przed rozpoczęciem leczenia i infekcja rotawirusowa. Średni współczynnik liczby stolców w grupach racekadotryl/placebo wynosił 0,63 (95%CI: 0,47; 0,85), p<0,001, bez istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami (I<sup>2</sup>=0,26).

Tabela 7. Wyniki oparte na indywidualnych danych pacjentów – model predykcyjny.

|   | Czas trwania biegunki, HR (95%CI) | Masa stolców, GMR (95%CI) | Liczba stolców biegunkowych, RR (95%CI) |
|---|-----------------------------------|---------------------------|---|
| Liczba stolców biegunkowych na początku badania | -                                 | -                         | 1,04 (1,01; 1,09)                       |
| Obecność rotawirusa                             | 0,73 (0,64; 0,83)                 | 1,42 (1,23; 1,65)         | 1,22 (1,15; 1,30)                       |
| Stopień odwodnienia                             | 0,87 (0,78; 0,97)                 | 1,57 (1,36; 1,80)         | -                                       |
| Leczenie  | 2,04 (1,85; 2,32)                 | 0,59 (0,51; 0,74)         | 0,63 (0,47; 0,85)                       |

GMR – stosunek średnich geometrycznych.

W przypadku racekadotrylu odnotowano istotny klinicznie efekt pod względem redukcji biegunki (czasu trwania, liczby i masy stolców), niezależnie od stanu wyjściowego (stopnia odwodnienia oraz etiologii rotawirusowej bądź innej). Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane była porównywalna między grupami: 11,6% (81/698) w grupie racekadotrylu i 10,1% (70/695) w grupie kontrolnej (brak różnicy istotnej statystycznie).

## 5.2 Emperanza Knorr 2008

Przegląd Emperanza Knorr 2008 dotyczący zastosowania racekadotrylu w skojarzeniu z doustnymi płynami nawadniającymi (DPN) w porównaniu z DPN + placebo objął 2 randomizowane badania Salazar-Lindo 2000 i Cezard 2001. Łącznie metaanaliza objęła

307 hospitalizowanych pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 4 lat z ostrą biegunką trwającą krócej niż 5 dni. Selekcji włączonych badań dokonano w oparciu o przeszukiwanie elektronicznych baz danych (Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, mRCT, Pascal) do grudnia 2007.

W przeglądzie oceniano odsetek niewyleczonych pacjentów 5. dnia terapii, masę stolców w ciągu pierwszych 48 godzin terapii, a także występowanie wymiotów. Wyleczenie zdefiniowano jako brak stolca w ciągu 12 godzin lub oddanie dwóch prawidłowych stolców.

Z metaanalizy wynika, że odsetek chorych pacjentów w 5. dniu terapii był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących racekadotryl i placebo, ryzyko względne  $RR=0,73$  (95%CI: 0,29; 1,81). Masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin była istotnie statystycznie mniejsza wśród dzieci leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z DPN w porównaniu z tymi przyjmującymi DPN w monoterapii, standaryzowana średnia różnic  $SMD=-0,65$  (95%CI: -0,88; -0,52). Wymioty występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z DPN i tych przyjmujących placebo z DPN.

Według autorów przeglądu istnieje potrzeba przeprowadzenia przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo racekadotrylu w populacji leczonej ambulatoryjnie.

### 5.3 Szajewska 2007

Opracowanie Szajewska 2007 to przegląd obejmujący trzy badania kliniczne: Salazar-Lindo 2000, Cezard 2001 oraz Cojocar 2002, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania racekadotrylu + DPN u dzieci z ostrą biegunką w porównaniu z DPN + placebo. Selekcji włączonych badań dokonano w oparciu o przeszukiwanie baz internetowych Medline, Embase oraz Cochrane Library z datą ostatniego przeszukiwania do kwietnia 2007. Łącznie metaanaliza objęła 471 pacjentów w wieku od 3 do 48 miesięcy. Pierwszorzędowe punkty końcowe objęły czas trwania biegunki oraz masę stolca, natomiast drugorzędowe punkty końcowe – częstotliwość stolców, odsetek dzieci z biegunką w różnych momentach czasowych, odsetek dzieci z biegunką trwającą dłużej niż 7 dni, wymioty oraz zdarzenia niepożądane.

Z metaanalizy przeprowadzonej przez autorów wynika, że racekadotryl jako terapia adjuwantowa do doustnego nawadniania skraca czas trwania ostrej biegunki ( $p<0,001$ ) oraz zmniejsza masę stolca, standaryzowana średnia różnic ( $SMD=-0,67$  [95% CI: -0,9; -0,44]) u dzieci w przedziale wiekowym 3-48 miesięcy. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych zdarzeń niepożądanych. Racekadotryl okazał się szczególnie skuteczny w przypadku dzieci z biegunką rotawirusową.

## **6 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań**

### **6.1 Alvarez Calatayud 2009**

Badanie Alvarez Calatayud 2009 jest obserwacyjnym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym w sposób otwarty. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku w Hiszpanii. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz Aneks 4). Pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=70) lub do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie doustne nawodnienie (n=78). Dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz Aneks 5). Obserwację zaplanowano na 10 dni.

Punktami końcowymi badania były: liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin; liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin; konsystencja stolców; przyjęcia do szpitala; dodatkowa wizyta lekarska; czas trwania biegunki; czas trwania leczenia; waga pacjentów i bezpieczeństwo leczenia. W badaniu nie przedstawiono liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie (patrz Aneks 6).

### **6.2 Cezard 2001**

Badanie Cezard 2001 jest randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 13 ośrodkach we Francji. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz Aneks 4). Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=86) lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w skojarzeniu z doustnym nawodnieniem (n=82). Dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz Aneks 5). Obserwację zaplanowano na 6 dni.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin; masa stolca w ciągu pierwszych 24 godzin; odsetek wyleczeń; przyjmowanie DPN i tolerancja leczenia. W badaniu zastosowano analizę obejmującą wszystkich pacjentów, dla których dostępne były jakiegokolwiek dane oraz analizę per-protocol.

W grupie przyjmujących racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą badania nie ukończyło 9 pacjentów, a w grupie kontrolnej – 4 chorych. Przyczyny nieukończenia przedstawiono w Aneksie 6.

### 6.3 Cojocarú 2002

Badanie Cojocarú 2002 to obserwacyjne, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone bez zaślepienia. Autorzy nie podali informacji na temat liczby i lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz Aneks 4). Pacjentów przydzielano do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=81) lub do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie doustne nawodnienie (n=83). U dzieci poniżej 9 kg stosowano jedną saszetkę zawierającą 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci od 9 kg do 13 kg dwie saszetki zawierające 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz Aneks 5). Obserwację zaplanowano na 7 dni.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: konieczność dodatkowej wizyty lekarskiej; czas trwania biegunki; waga w 7. dniu i liczba stolców w ciągu 48 godzin. W badaniu nie przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania (patrz Aneks 6).

### 6.4 Gutierrez-Castrellon 2010

Badanie Gutierrez-Castrellon 2010 jest randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Meksyku. W publikacji opisano wyniki dwóch niezależnych badań, w których oceniano skuteczność racekadotrylu w populacji chorych hospitalizowanych lub leczonych ambulatoryjnie. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz Aneks 4). W przypadku leczenia szpitalnego pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=135) lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w skojarzeniu z doustnym nawodnieniem (n=135). W przypadku leczenia ambulatoryjnego do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą włączono 92 chorych, a do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie doustne nawodnienie również 92 pacjentów. Dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz Aneks 5). Obserwację zaplanowano na 5 dni.

Punktami końcowymi ocenianymi w populacji pacjentów hospitalizowanych były: masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin i w czasie trwania badania; czas trwania biegunki; liczba pacjentów, którzy wymagają terapii dożylną lub 2. schematu nawadniania; odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Punktami końcowymi ocenianymi w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie były: liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin, 72 godzin i w czasie trwania badania; czas trwania biegunki; odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu nie przedstawiono liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie (patrz Aneks 6).

Badanie Gutierrez-Castrellon 2010 do czasu zakończenia przygotowywania niniejszego raportu nie zostało opublikowane. Autorzy wykorzystali kopie publikacji dostarczone przez wnioskodawcę.

## **6.5 Salazar-Lindo 2000**

Badanie Salazar-Lindo 2000 jest randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Peru. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz Aneks 4). Do badania włączono tylko chłopców, których randomizowano do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=68) lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo i doustne nawodnienie (n=67). Dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz aneks 5). Obserwację zaplanowano na 5 dni.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin; sumaryczna masa stolca; czas trwania biegunki; suma przyjętego DPN i tolerancja leczenia.

W grupie przyjmujących racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą badania nie ukończyło 9 pacjentów (13%), a w grupie kontrolnej – 14 chorych (21%). Przyczyny nieukończenia przedstawiono w Aneksie 6.

## **6.6 Santos 2009**

Badanie Santos 2009 jest randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym bez zaślepienia. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Hiszpanii. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów (patrz aneks 4). Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej racekadotryl w połączeniu z terapią nawadniającą (n=94) lub do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie doustne nawodnienie (n=94). U dzieci z masą ciała poniżej 9 kg stosowano jedną saszetkę zawierającą 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, u dzieci z masą ciała od 9 kg do 13 kg dwie saszetki zawierające 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci o masie ciała powyżej 13 kg – jedną saszetkę zawierającą 30 mg

racekadotrylu 3 razy dziennie. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych (patrz Aneks 5). Obserwację zaplanowano na 7 dni.

Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: konieczność dodatkowej wizyty lekarskiej; czas trwania biegunki; liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin; liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin; bezpieczeństwo leczenia.

W badaniu podano, że łącznie w obu grupach 16% pacjentów nie ukończyło badania (30 chorych). Przyczyny nieukończenia analizowane łącznie dla obu grup przedstawiono w Aneksie 6.



## 7 Analiza wyników badań pierwotnych

### 7.1 Skuteczność leczenia

#### 7.1.1 Masa stolców

Średnia masa stolców po 24 h, raportowana w badaniu Cezard 2001, była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-5,39 (95%CI: -10,06; -0,72), p=0,02.

Średnia masa stolców po 48 h, raportowana w badaniu Cezard 2001 (jednostka g/h), była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-5,72 (95%CI: -9,96; -1,48), p=0,008.

Średnia masa stolców po 2 dniach była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-86,74 (95%CI: -93,14; -80,35), p<0,00001 (patrz Tabela 8 i Rycina 1). Należy zwrócić uwagę na niejednorodne definiowanie punktów końcowych w obu badaniach włączonych do metaanalizy. W badaniu Salazar-Lindo 2000 raportowano średnią masę stolców po 48 h, a w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowana była masa stolców 2. dnia badania, co niejednoznacznie wskazuje na punkt początkowy okresu obserwacji (prawdopodobnie wyniki dotyczą łącznej masy stolców po dwóch dniach badania, a nie tylko z drugiego dnia badania, dlatego zdecydowano się na metaanalizę wyników z obu badań).

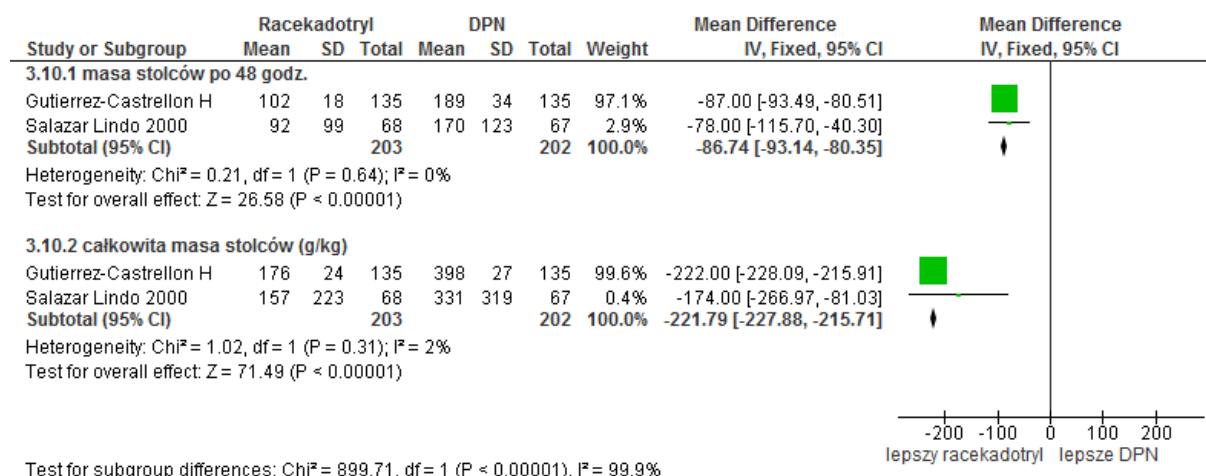
W badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowano masę stolców podczas nawadniania, która również była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu z tą w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-51,00 (95%CI: -54,03; -47,97), p<0,0001.

Całkowitą średnią masę stolców raportowano w badaniach Salazar-Lindo 2000 i Gutierrez-Castrellon 2010. Metaanaliza wyników wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą łączną masę stolców w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą, niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-221,79 (95%CI: -227,88; -215,71), p<0,00001 (patrz Tabela 8 i Rycina 1).

**Tabela 8. Masa stolców – leczenie szpitalne.**

| Badanie                                 | Racekadotryl |         |      | DPN |         |      | MD<br>(95% CI)             | Wartość<br>p |
|---|--------------|---------|------|-----|---------|------|----------------------------|--------------|
|   | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD   |                            |              |
| Masa stolców po 24 h (g/h)              |              |         |      |     |         |      |                            |              |
| Cezard 2001*                            | 85           | 10,64   | -    | 82  | 16,03   | -    | -5,39 (-10,06; -0,72)      | 0,02         |
| Masa stolców po 48 h (g/h)              |              |         |      |     |         |      |                            |              |
| Cezard 2001**                           | 84           | 9,09    | -    | 82  | 14,81   | -    | -5,72 (-9,96; -1,48)       | 0,008        |
| Masa stolców 2. dnia (g/kg)             |              |         |      |     |         |      |                            |              |
| Salazar-Lindo 2000                      | 68           | 92      | 99#  | 67  | 170     | 123# | -78,00 (-115,70; -40,30)   | <0,0001      |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 102     | 18   | 135 | 189     | 34   | -87,00 (-93,49; -80,51)    | <0,0000<br>1 |
| Metaanaliza (fixed model)               |              |         |      |     |         |      | -86,74 (-93,14; -80,35)    | <0,0000<br>1 |
| Masa stolców podczas nawadniania (g/kg) |              |         |      |     |         |      |                            |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 63      | 11   | 135 | 114     | 14,2 | -51,00 (-54,03; -47,97)    | <0,0001      |
| Całkowita masa stolców (g/kg)           |              |         |      |     |         |      |                            |              |
| Salazar-Lindo 2000                      | 68           | 157     | 223# | 67  | 331     | 319# | -174,00 (-266,97; -81,03)  | 0,0002       |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 176     | 24   | 135 | 398     | 27   | -222,00 (-228,10; -215,91) | <0,0000<br>1 |
| Metaanaliza (fixed model)               |              |         |      |     |         |      | -221,79 (-227,88; -215,71) | <0,0000<br>1 |

\*w badaniu nie podano wartości SD, do obliczeń wykorzystano istotność statystyczną  $p=0,025$ ;  
 \*\*w badaniu nie podano wartości SD, do obliczeń wykorzystano istotność statystyczną  $p=0,009$ ; #SD obliczono na podstawie SEM.

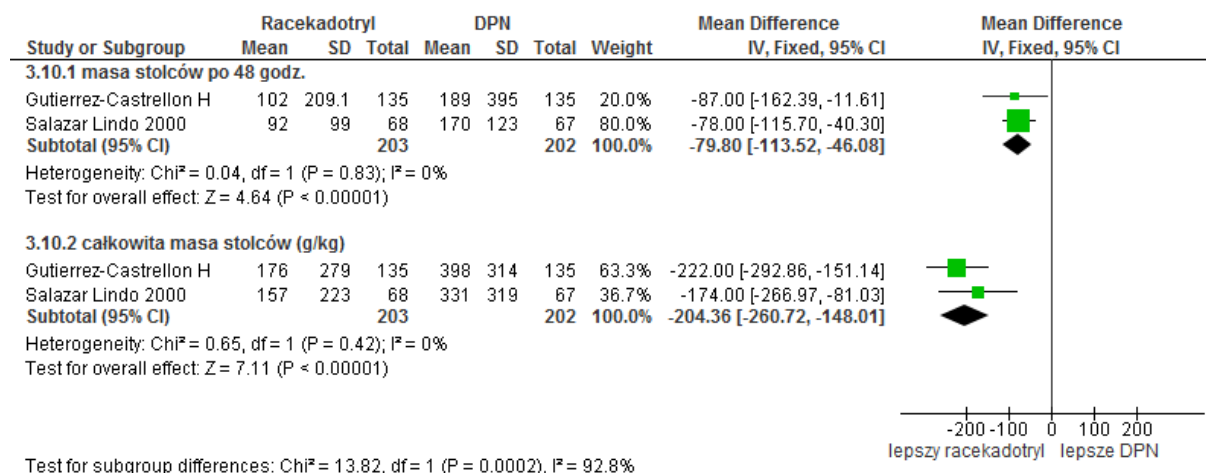
**Rycina 1. Masa stolców – metaanaliza.**


Należy zwrócić uwagę, że raportowane w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 wartości SD wydają się mało wiarygodne (istnieje podejrzenie, że autorzy publikacji raportowali SEM). Przeprowadzono analizę wrażliwości wyników przeliczając wartości, które wydają się być SEM. Wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na Rycinie 2. Wyniki metaanaliz są porównywalne: masa stolców 2. dnia odpowiednio - 86,74 g/kg vs -79,80 g/kg, a całkowita masa stolców -221,79 g/kg vs -204,36 g/kg.

Tabela 9. Masa stolców – analiza wrażliwości.

| Badanie                                 | Racekadotryl |         |                    | DPN |         |                    | MD (95% CI)                | Wartość p |
|---|--------------|---------|--------------------|-----|---------|--------------------|----------------------------|-----------|
|   | N            | średnia | SD                 | N   | średnia | SD                 |                            |           |
| Masa stolców 2. dnia (g/kg)             |              |         |                    |     |         |                    |                            |           |
| Salazar-Lindo 2000                      | 68           | 92      | 99 <sup>#</sup>    | 67  | 170     | 123 <sup>#</sup>   | -78,00 (-115,70; -40,30)   | <0,0001   |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 102     | 209,1 <sup>#</sup> | 135 | 189     | 395,0 <sup>#</sup> | -87,00 (-162,39; -11,69)   | 0,02      |
| Metaanaliza (fixed model)               |              |         |                    |     |         |                    | -79,80 (-113,52; -46,08)   | <0,00001  |
| Masa stolców podczas nawadniania (g/kg) |              |         |                    |     |         |                    |                            |           |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 63      | 127,8              | 135 | 114     | 165,0              | -51,00 (-86,21; -15,79)    | 0,005     |
| Całkowita masa stolców (g/kg)           |              |         |                    |     |         |                    |                            |           |
| Salazar-Lindo 2000                      | 68           | 157     | 223 <sup>#</sup>   | 67  | 331     | 319 <sup>#</sup>   | -174,00 (-266,97; -81,03)  | 0,0002    |
| Gutierrez-Castrellon 2010               | 135          | 176     | 279 <sup>#</sup>   | 135 | 398     | 314 <sup>#</sup>   | -222,00 (-292,86; -151,14) | <0,00001  |
| Metaanaliza (fixed model)               |              |         |                    |     |         |                    | -204,36 (-260,72; -148,01) | <0,00001  |

Rycina 2. Masa stolców – analiza wrażliwości (metaanaliza).



## 7.1.2 Liczba stolców

### 7.1.2.1 Analiza całej populacji

Średnia liczba stolców po 2 dniach była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-3,82 (95%CI: -5,87; -1,76), p=0,0003 (patrz Tabela 10 i Rycina 3). Z uwagi na dużą heterogeniczność ( $I^2=85\%$ ) zastosowano losowy model danych. Przyczyną istotnej heterogeniczności może być fakt, że badanie Cojocar 2002 było badaniem bez randomizacji. Dodatkowo wątpliwości wzbudza niejednorodne definiowanie punktów końcowych w obu badaniach włączonych do metaanalizy. W badaniu Cojocar 2002 raportowano średnią liczbę stolców po 48 h, a w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowana była liczba stolców 2. dnia badania, co niejednoznacznie wskazuje na punkt początkowy okresu obserwacji (prawdopodobnie wyniki dotyczą łącznej liczby stolców po dwóch dniach badania, a nie tylko z drugiego dnia badania, dlatego zdecydowano się na metaanalizę wyników z obu badań).

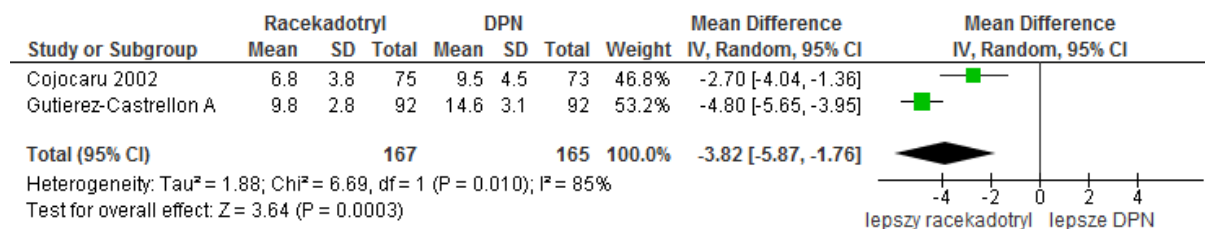
W badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowano dodatkowo liczbę stolców 7. dnia oraz liczbę stolców biegunkowych w 2. i 7. dniu. Średnia liczba stolców w każdym z tych punktów końcowych była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą, niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-0,80 (95%CI: -1,18; -0,42), p<0,0001; MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05), p<0,0001; MD=-0,73 (95%CI: -0,91; -0,55), p<0,0001.

Tabela 10. Liczba stolców – leczenie ambulatoryjne.

| Badanie                             | Racekadotryl |         |      | DPN |         |      | MD<br>(95% CI)       | Wartość<br>p |
|-------------------------------------|--------------|---------|------|-----|---------|------|----------------------|--------------|
|                                     | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD   |                      |              |
| Liczba stolców 2. dnia              |              |         |      |     |         |      |                      |              |
| Cojocar 2002                        | 75           | 6,8     | 3,8  | 73  | 9,5     | 4,5  | -2,70 (-4,04; -1,36) | <0,0001      |
| Gutierrez-Castrellon 2010           | 92           | 9,8     | 2,8  | 92  | 14,6    | 3,1  | -4,80 (-5,65; -3,95) | <0,0001      |
| Metaanaliza (random model)          |              |         |      |     |         |      | -3,82 (-5,87; -1,76) | 0,0003       |
| Liczba stolców 7. dnia              |              |         |      |     |         |      |                      |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010           | 92           | 2,2     | 1,2  | 92  | 3       | 1,4  | -0,80 (-1,18; -0,42) | <0,0001      |
| Liczba stolców biegunkowych 2. dnia |              |         |      |     |         |      |                      |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010           | 92           | 5,6     | 1,7  | 92  | 11,3    | 2,7  | -5,70 (-6,35; -5,05) | <0,0001      |
| Liczba stolców biegunkowych 7. dnia |              |         |      |     |         |      |                      |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010           | 92           | 0,0*    | 0,14 | 92  | 0,73    | 0,89 | -0,73 (-0,91; -0,55) | <0,0001      |

\*wartość raportowana w publikacji Gutierrez-Castrellon 2008.

Rycina 3. Liczba stolców 2. dnia – metaanaliza (random model).



### 7.1.2.2 Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych

W badaniu Cojocarú 2002 raportowano liczbę stolców po 48 godzinach.

Średnia liczba stolców po 48 h, raportowana w badaniu Cojocarú 2002, była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-2,70 (95%CI: -4,04; -1,36), p<0,0001.

Tabela 11. Liczba stolców po 48 h – badanie Cojocarú 2002.

| Badanie       | Racekadotryl |         |     | DPN |         |     | MD<br>(95% CI)       | Wartość<br>P |
|---------------|--------------|---------|-----|-----|---------|-----|----------------------|--------------|
|               | N            | średnia | SD  | N   | średnia | SD  |                      |              |
| Cojocarú 2002 | 75           | 6,8     | 3,8 | 73  | 9,5     | 4,5 | -2,70 (-4,04; -1,36) | <0,0001      |

### 7.1.3 Czas trwania biegunki

#### 7.1.3.1 Analiza całej populacji

W populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające: MD=-41,86 h (95%CI: -66,99; -16,74), p<0,00001. Wyniki poszczególnych badań były spójne z wynikami metaanalizy. Z uwagi na dużą heterogeniczność (I<sup>2</sup>=95%) zastosowano losowy model danych. Istotna heterogeniczność może wynikać z włączenia do metaanalizy badań Alvarez Calatayud 2009 i Cojocarú 2002, które były badaniami bez randomizacji. Należy również zwrócić uwagę na to, że część badań była przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby, a część w sposób otwarty.

W populacji pacjentów hospitalizowanych (badanie Gutierrez-Castrellon 2010) średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów

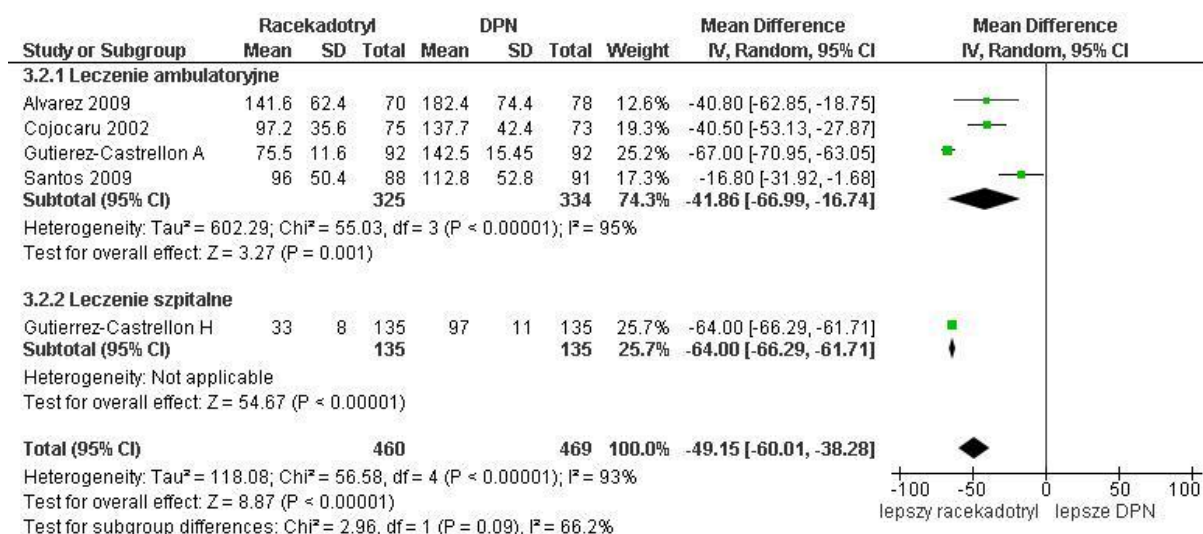
leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające: MD=-64,00 h (95%CI: -66,29; -61,71),  $p<0,00001$ .

Wynik metaanalizy w łącznej populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie również wskazuje na istotnie statystycznie krótszy czas trwania biegunki w grupie pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej preparaty nawadniające w monoterapii: MD=-49,15 h (95%CI: -60,01; -38,28),  $p<0,00001$ . Z uwagi na dużą heterogeniczność ( $I^2=93\%$ ) zastosowano losowy model danych. Istotna heterogeniczność może wynikać z cięższego stanu pacjentów hospitalizowanych, jak również z włączenia do metaanalizy badań Alvarez Calatayud 2009 i Cojocar 2002, które były badaniami bez randomizacji. Należy również zwrócić uwagę na to, że część badań była przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby, a część w sposób otwarty.

Tabela 12. Czas trwania biegunki (godziny).

| Badanie                            | Racekadotryl |         |      | DPN |         |       | MD<br>(95% CI)          | Wartość<br>p |
|------------------------------------|--------------|---------|------|-----|---------|-------|-------------------------|--------------|
|                                    | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD    |                         |              |
| Leczenie ambulatoryjne             |              |         |      |     |         |       |                         |              |
| Alvarez 2009                       | 70           | 141,6   | 62,4 | 78  | 182,4   | 74,4  | -40,80 (-62,85; -18,75) | 0,0003       |
| Cojocar 2002                       | 75           | 97,2    | 35,6 | 73  | 137,7   | 42,4  | -40,50 (-53,13; -27,87) | <0,00001     |
| Gutierrez-Castrellon 2010          | 92           | 75,5    | 11,6 | 92  | 142,5   | 15,45 | -67,00 (-70,95; -63,05) | <0,00001     |
| Santos 2009                        | 88           | 96,0    | 50,4 | 91  | 112,8   | 52,8  | -16,80 (-31,92; -1,68)  | 0,03         |
| Metaanaliza (random model)         |              |         |      |     |         |       | -41,86 (-66,99; -16,74) | <0,00001     |
| Leczenie szpitalne                 |              |         |      |     |         |       |                         |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010          | 135          | 33      | 8    | 135 | 97      | 11    | -64,00 (-66,29; -61,71) | <0,00001     |
| Metaanaliza łącznie (random model) |              |         |      |     |         |       | -49,15 (-60,01; -38,28) | <0,00001     |

Rycina 4. Czas trwania biegunki (godziny) – metaanaliza (random model).

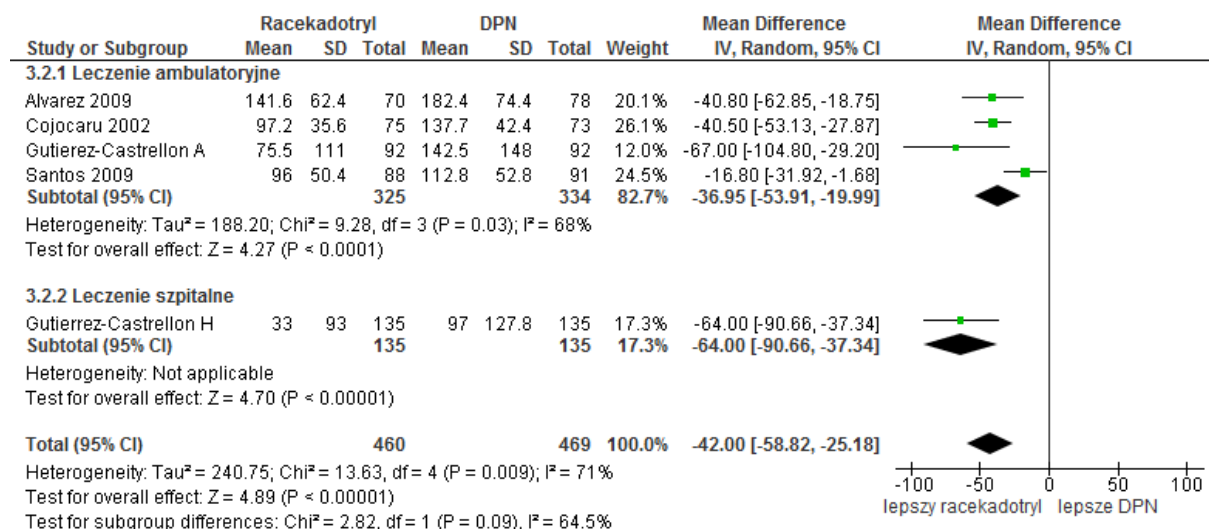


Dodatkowo w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowane wartości SD wydają się mało wiarygodne (istnieje podejrzenie, że autorzy publikacji raportowali SEM). Przeprowadzono analizę wrażliwości wyników przeliczając wartości, które wydają się być SEM. Wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższej tabeli oraz na Rycinie 5. Wyniki metaanaliz są porównywalne (dla leczenia ambulatoryjnego odpowiednio -41,86 godz. vs -36,95 godz., a dla populacji łącznej -49,15 godz. vs -42,00 godz.), a zastosowanie przeliczonych wartości zmniejsza heterogeniczność do 68% w przypadku leczenia ambulatoryjnego i do 71% w przypadku populacji łącznej.

Tabela 13. Czas trwania biegunki (godziny) – analiza wrażliwości.

| Badanie                            | Racekadotryl |         |      | DPN |         |       | MD<br>(95% CI)           | Wartość<br>p |
|------------------------------------|--------------|---------|------|-----|---------|-------|--------------------------|--------------|
|                                    | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD    |                          |              |
| Leczenie ambulatoryjne             |              |         |      |     |         |       |                          |              |
| Alvarez 2009                       | 70           | 141,6   | 62,4 | 78  | 182,4   | 74,4  | -40,80 (-62,85; -18,75)  | 0,0003       |
| Cojocarú 2002                      | 75           | 97,2    | 35,6 | 73  | 137,7   | 42,4  | -40,50 (-53,13; -27,87)  | <0,00001     |
| Gutierrez-Castrellon 2010          | 92           | 75,5    | 111  | 92  | 142,5   | 148   | -67,00 (-104,80; -29,20) | 0,0005       |
| Santos 2009                        | 88           | 96,0    | 50,4 | 91  | 112,8   | 52,8  | -16,80 (-31,92; -1,68)   | 0,03         |
| Metaanaliza (random model)         |              |         |      |     |         |       | -36,95 (-53,91; -19,99)  | <0,0001      |
| Leczenie szpitalne                 |              |         |      |     |         |       |                          |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010          | 135          | 33      | 93,0 | 135 | 97      | 127,8 | -64,00 (-90,66; -37,34)  | <0,00001     |
| Metaanaliza łącznie (random model) |              |         |      |     |         |       | -42,00 (-58,82; -25,18)  | <0,00001     |

Rycina 5. Czas trwania biegunki (godziny) – analiza wrażliwości (metaanaliza, random model).



### 7.1.3.2 Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych

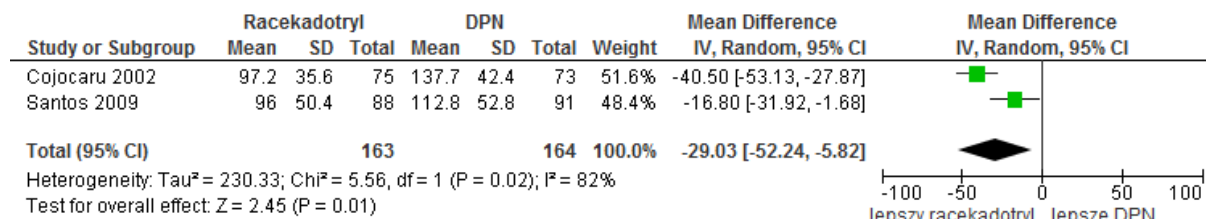
W populacji pacjentów w badaniach Cojocar 2002 i Santos 2009 średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające: MD=-29,03 h (95%CI: -52,24; -5,82), p=0,01.

Tabela 14. Czas trwania biegunki (godziny) – badania Cojocar 2002 i Santos 2009.

| Badanie                    | Racekadotryl |         |      | DPN |         |      | MD<br>(95% CI)          | Wartość<br>p |
|----------------------------|--------------|---------|------|-----|---------|------|-------------------------|--------------|
|                            | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD   |                         |              |
| Cojocar 2002               | 75           | 97,2    | 35,6 | 73  | 137,7   | 42,4 | -40,50 (-53,13; -27,87) | <0,00001     |
| Santos 2009                | 88           | 96,0    | 50,4 | 91  | 112,8   | 52,8 | -16,80 (-31,92; -1,68)  | 0,03         |
| Metaanaliza (random model) |              |         |      |     |         |      | -29,03 (-52,24; -5,82)  | 0,01         |



Rycina 6. Czas trwania biegunki w badaniach Cojocar 2002 i Santos 2009 (godziny) – metaanaliza (random model).



### 7.1.4 Odsetek wyleczeń

W badaniu Salazar-Lindo 2000 odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 5 dni był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=1,37 (95%CI: 1,11; 1,70), p=0,003; NNT=4,4 (95%CI: 2,3; 14,9).

W badaniu Santos 2009 odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 7 dni był porównywalny pomiędzy grupami.

W badaniu Alvarez Calatayud 2009 raportowano również odsetek pacjentów z biegunką po 48 h, który był istotnie statystycznie większy w grupie DPN niż w grupie racekadotrylu w skojarzeniu z DPN: RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), p<0,0001; NNT=2,6 (95%CI: 2,1; 4,3) – patrz Tabela 14.

Tabela 15. Odsetek wyleczeń.

| Badanie   | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNT<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|---|--------------|----|-------|-----|----|-------|-------------------|-----------------|--------------|
|   | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                   |                 |              |
| Odsetek wyleczeń w ciągu 5 dni (leczenie szpitalne)           |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Salazar-Lindo<br>2000   | 68           | 57 | 83,8% | 72  | 44 | 61,1% | 1,37 (1,11; 1,70) | 4,4 (2,3; 14,9) | 0,003        |
| Odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni (leczenie ambulatoryjne)       |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Santos 2009   | 50           | 35 | 70,0% | 53  | 30 | 56,6% | 1,24 (0,92; 1,67) | -               | 0,16         |
| Odsetek pacjentów z biegunką po 48 h (leczenie ambulatoryjne) |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Alvarez 2009  | 70           | 28 | 40,0% | 78  | 61 | 78,2% | 0,51 (0,38; 0,70) | 2,6 (2,1; 4,3)  | <0,0001      |

### 7.1.5 Częstość hospitalizacji

W badaniu Alvarez Calatayud 2009 częstość hospitalizacji w pierwszej i drugiej dobie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne

nawodnienie: odpowiednio RR=0,32 (95%CI: 0,14; 0,74), p=0,008; NNT=5,5 (95%CI: 4,3; 14,3) i RR=0,16 (95%CI: 0,06; 0,43), p=0,0003; NNT=3,3 (95%CI: 3,0; 4,9).

W badaniu Alvarez Calatayud 2009 raportowano również odsetek pacjentów hospitalizowanych 7-10 dni po rozpoczęciu badania, a różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

Częstość hospitalizacji łącznie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą, niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=0,28 (95%CI: 0,17; 0,48), p<0,0001; NNT=2,1 (95%CI: 1,8; 2,9) – patrz Tabela 16.

Tabela 16. Częstość hospitalizacji.

| Badanie  | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNT<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|--|--------------|----|-------|-----|----|-------|-------------------|-----------------|--------------|
|  | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                   |                 |              |
| Częstość hospitalizacji w pierwszej dobie (leczenie ambulatoryjne)               |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Alvarez 2009   | 70           | 6  | 8,6%  | 78  | 21 | 26,9% | 0,32 (0,14; 0,74) | 5,5 (4,3; 14,3) | 0,008        |
| Częstość hospitalizacji w drugiej dobie (leczenie ambulatoryjne)                 |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Alvarez 2009   | 70           | 4  | 5,7%  | 78  | 28 | 35,9% | 0,16 (0,06; 0,43) | 3,3 (3,0; 4,9)  | 0,0003       |
| Częstość hospitalizacji 7-10 dni po rozpoczęciu badania (leczenie ambulatoryjne) |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Alvarez 2009   | 70           | 3  | 4,3%  | 78  | 2  | 2,6%  | 1,67 (0,29; 9,71) | -               | 0,567        |
| Częstość hospitalizacji łącznie  |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Alvarez 2009   | 70           | 13 | 18,6% | 78  | 51 | 65,4% | 0,28 (0,17; 0,48) | 2,1 (1,8; 2,9)  | <0,0001      |

### 7.1.6 Nawodnienie

Objętość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. i 2. dniu badania Salazar-Lindo 2000 (leczenie szpitalne) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-219,00 ml (95%CI: -369,12; -68,88), p=0,004 i MD=-226,00 ml (95%CI: -414,50; -37,50), p=0,02.

Tabela 17. Objętość przyjętych DPN (ml).

| Badanie   | Racekadotryl |         |     | DPN |         |     | MD<br>(95% CI)            | Wartość<br>p |
|---|--------------|---------|-----|-----|---------|-----|---------------------------|--------------|
|   | N            | średnia | SD  | N   | średnia | SD  |                           |              |
| Objętość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. dniu |              |         |     |     |         |     |                           |              |
| Salazar-Lindo 2000  | 68           | 439     | 404 | 67  | 658     | 483 | -219,00 (-369,12; -68,88) | 0,004        |
| Objętość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 2. dniu |              |         |     |     |         |     |                           |              |
| Salazar-Lindo 2000  | 68           | 414     | 561 | 67  | 640     | 557 | -226,00 (-414,61; -37,39) | 0,02         |

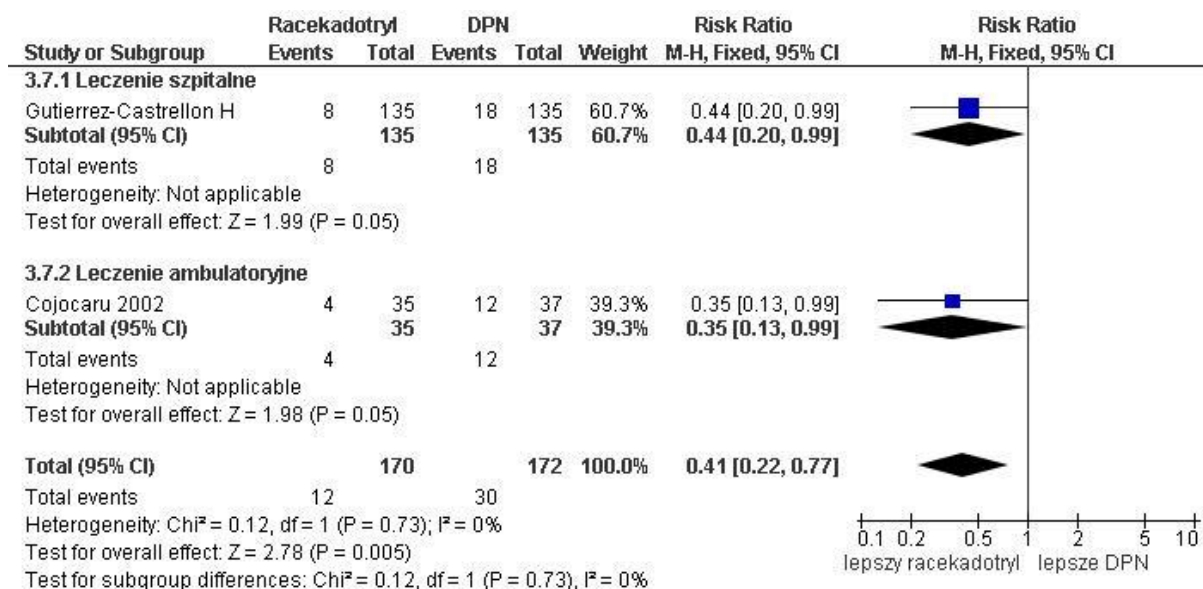
Konieczność nawadniania dożylnego raportowano w badaniach Gutierrez-Castrellon 2010 i Cojocarú 2002. Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie, zarówno w przypadku leczenia szpitalnego, jak i leczenia ambulatoryjnego – odpowiednio RR=0,44 (95%CI: 0,20; 0,99), p=0,05; NNT=13,4 (95%CI: 11,5; 12,7) i RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), p=0,05; NNT=4,7 (95%CI: 3,5; 308,3).

Metaanaliza danych dotyczących pacjentów hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie również wykazała istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych, u których zastosowano nawadnianie dożylne w grupie racekadotrylu: RR=0,41 (95%CI: 0,22; 0,77), p=0,005; NNT=9,7 (95%CI: 7,4; 24,9) – patrz Tabela 18 i Rycina 7.

Tabela 18. Konieczność nawadniania dożylnego.

| Badanie                           | Racekadotryl |   |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNT<br>(95% CI)   | Wartość<br>p |
|-----------------------------------|--------------|---|-------|-----|----|-------|-------------------|-------------------|--------------|
|                                   | N            | n | %     | N   | n  | %     |                   |                   |              |
| Leczenie szpitalne                |              |   |       |     |    |       |                   |                   |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010         | 135          | 8 | 5,9%  | 135 | 18 | 13,3% | 0,44 (0,20; 0,99) | 13,4 (11,5; 12,7) | 0,05         |
| Leczenie ambulatoryjne            |              |   |       |     |    |       |                   |                   |              |
| Cojocarú 2002                     | 35           | 4 | 11,4% | 37  | 12 | 32,4% | 0,35 (0,13; 0,99) | 4,7 (3,5; 308,3)  | 0,05         |
| Metaanaliza łącznie (fixed model) |              |   |       |     |    |       | 0,41 (0,22; 0,77) | 9,7 (7,4; 24,9)   | 0,005        |

Rycina 7. Konieczność nawadniania dożylnego – metaanaliza.



### 7.1.6.1 Analiza subpopulacji, w której dawkowano racekadotryl wg przedziałów wagowych

W badaniu Cojocar 2002 raportowano konieczność nawadniania dożylnego.

Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), p=0,05; NNT=4,7 (95%CI: 3,5; 308,3).

Tabela 19. Konieczność nawadniania dożylnego – badania Cojocar 2002.

| Badanie      | Racekadotryl |   |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNT<br>(95% CI)  | Wartość<br>p |
|--------------|--------------|---|-------|-----|----|-------|-------------------|------------------|--------------|
|              | N            | n | %     | N   | n  | %     |                   |                  |              |
| Cojocar 2002 | 35           | 4 | 11,4% | 37  | 12 | 32,4% | 0,35 (0,13; 0,99) | 4,7 (3,5; 308,3) | 0,05         |

## 7.2 Bezpieczeństwo leczenia

### 7.2.1 Działania niepożądane łącznie

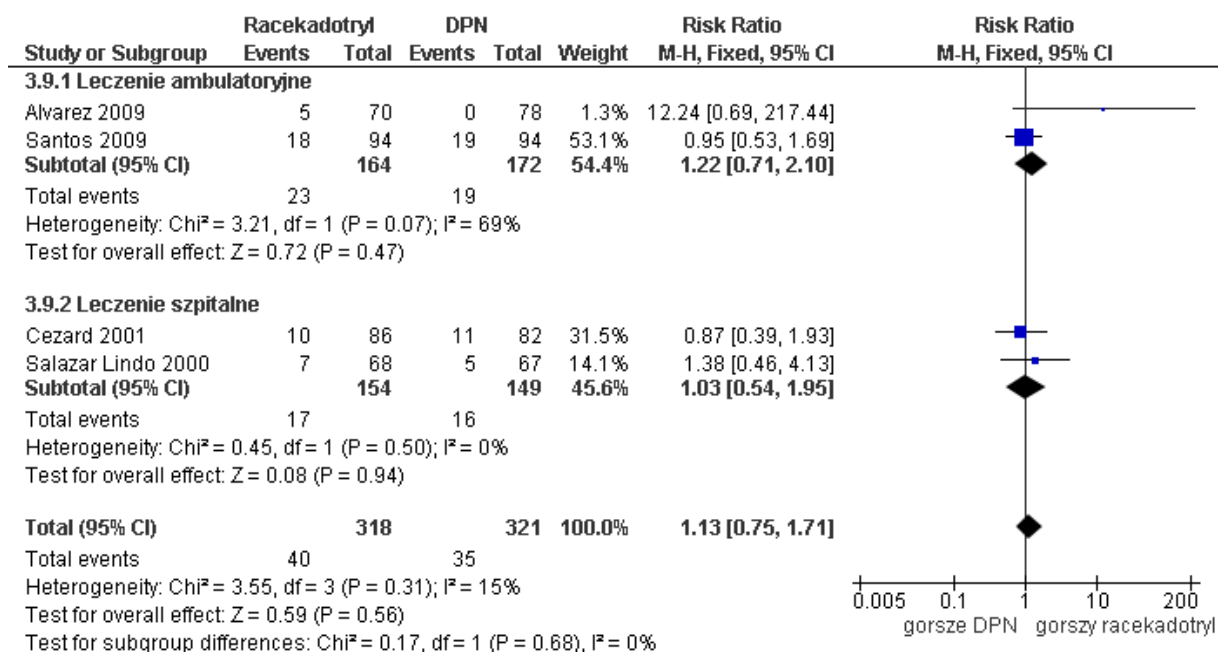
Częstość występowania działań niepożądanych łącznie była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i pacjentami leczonymi tylko preparatami nawadniającymi (zarówno w przypadku

leczenia szpitalnego, jak i ambulatoryjnego, a także dla wyników analizowanych łącznie) – patrz Tabela 20 i Rycina 8.

Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane łącznie.

| Badanie                           | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)       | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|-----------------------------------|--------------|----|-------|-----|----|-------|----------------------|-----------------|--------------|
|                                   | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                      |                 |              |
| Leczenie ambulatoryjne            |              |    |       |     |    |       |                      |                 |              |
| Alvarez 2009                      | 70           | 5  | 7,1%  | 78  | 0  | 0,0%  | 12,24 (0,69; 217,44) | -               | 0,09         |
| Santos 2009                       | 94           | 18 | 19,1% | 94  | 19 | 20,2% | 0,95 (0,53; 1,69)    | -               | 0,85         |
| Metaanaliza (fixed model)         |              |    |       |     |    |       | 1,22 (0,71; 2,10)    | -               | 0,07         |
| Leczenie szpitalne                |              |    |       |     |    |       |                      |                 |              |
| Cezard 2001                       | 86           | 10 | 11,6% | 82  | 11 | 13,4% | 0,87 (0,39; 1,93)    | -               | 0,73         |
| Salazar-Lindo 2000                | 68           | 7  | 10,3% | 67  | 5  | 7,5%  | 1,38 (0,46; 4,13)    | -               | 0,57         |
| Metaanaliza (fixed model)         |              |    |       |     |    |       | 1,03 (0,54; 1,95)    | -               | 0,50         |
| Metaanaliza łącznie (fixed model) |              |    |       |     |    |       | 1,13 (0,75; 1,71)    | -               | 0,31         |

Rycina 8. Działania niepożądane łącznie – metaanaliza.



### 7.2.1.1 Analiza subpopulacji, w której dawковано racekadotryl wg przedziałów wagowych

W badaniu Santos 2009 częstość występowania działań niepożądanych łącznie była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i pacjentami leczonymi tylko preparatami nawadniającymi.

Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane łącznie w badaniu Santos 2009.

| Badanie     | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|-------------|--------------|----|-------|-----|----|-------|-------------------|-----------------|--------------|
|             | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                   |                 |              |
| Santos 2009 | 94           | 18 | 19,1% | 94  | 19 | 20,2% | 0,95 (0,53; 1,69) | -               | 0,85         |

### 7.2.2 Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

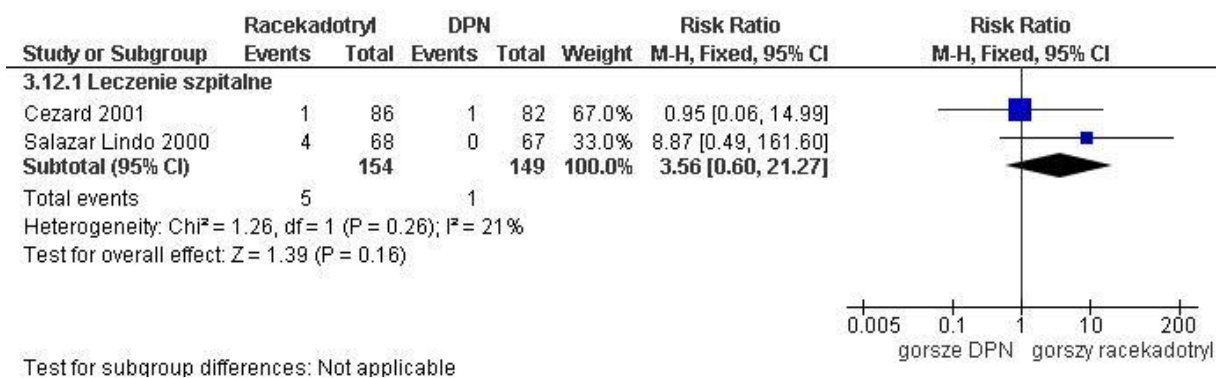
Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem raportowano jedynie w badaniach dotyczących leczenia szpitalnego (Cezard 2001 i Salazar-Lindo 2000).

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w populacji hospitalizowanej była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i pacjentami leczonymi tylko preparatami nawadniającymi – patrz Tabela 22 i Rycina 9.

Tabela 22. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.

| Badanie                   | Racekadotryl |   |      | DPN |   |      | RR<br>(95% CI)      | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|---------------------------|--------------|---|------|-----|---|------|---------------------|-----------------|--------------|
|                           | N            | n | %    | N   | n | %    |                     |                 |              |
| Leczenie szpitalne        |              |   |      |     |   |      |                     |                 |              |
| Cezard 2001               | 86           | 1 | 1,2% | 82  | 1 | 1,2% | 0,95 (0,06; 14,99)  | -               | 0,97         |
| Salazar-Lindo 2000        | 68           | 4 | 5,9% | 67  | 0 | 0,0% | 8,87 (0,49; 161,60) | -               | 0,14         |
| Metaanaliza (fixed model) |              |   |      |     |   |      | 3,56 (0,60; 21,27)  | -               | 0,16         |

Rycina 9. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – metaanaliza.



### 7.2.3 Wymioty

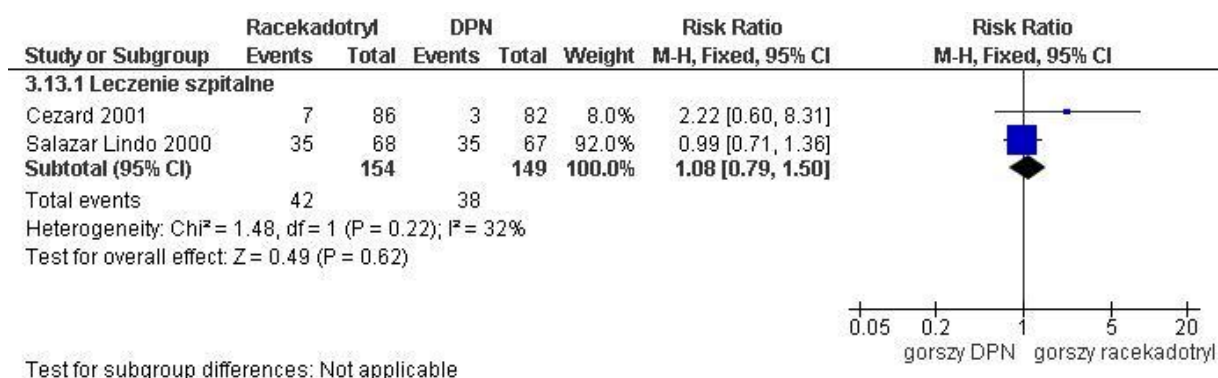
Częstość występowania wymiotów raportowano jedynie w badaniach dotyczących leczenia szpitalnego (Cezard 2001 i Salazar-Lindo 2000).

Wymioty w populacji hospitalizowanej występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i w grupie chorych leczonych tylko preparatami nawadniającymi – patrz Tabela 23 i Rycina 10.

Tabela 23. Bezpieczeństwo leczenia – wymioty.

| Badanie                   | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|---------------------------|--------------|----|-------|-----|----|-------|-------------------|-----------------|--------------|
|                           | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                   |                 |              |
| Leczenie szpitalne        |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Cezard 2001               | 86           | 7  | 8,1%  | 82  | 3  | 3,7%  | 2,22 (0,60; 8,31) | -               | 0,23         |
| Salazar-Lindo 2000        | 68           | 35 | 51,5% | 67  | 35 | 52,2% | 0,99 (0,71; 1,36) | -               | 0,93         |
| Metaanaliza (fixed model) |              |    |       |     |    |       | 1,08 (0,79; 1,50) | -               | 0,62         |

Rycina 10. Wymioty – metaanaliza.



## 7.2.4 Wzdęcia

Częstość występowania wzdęć raportowano jedynie w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010, zarówno w grupie chorych leczonych ambulatoryjnie, jak i wśród pacjentów hospitalizowanych.

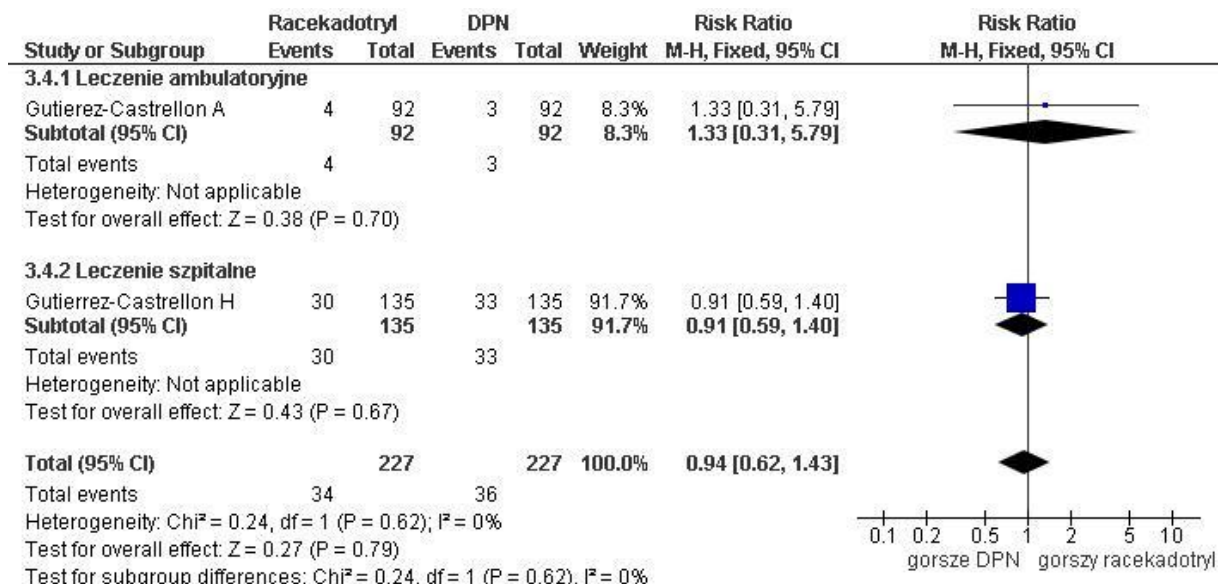
Wzdęcia występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do pacjentów leczonych doustnymi preparatami nawadniającymi w monoterapii (zarówno w przypadku leczenia szpitalnego, jak i ambulatoryjnego, a także dla wyników analizowanych łącznie) – patrz Tabela 24 i Rycina 11.



Tabela 24. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia.

| Badanie                           | Racekadotryl |    |       | DPN |    |       | RR<br>(95% CI)    | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|-----------------------------------|--------------|----|-------|-----|----|-------|-------------------|-----------------|--------------|
|                                   | N            | n  | %     | N   | n  | %     |                   |                 |              |
| Leczenie ambulatoryjne            |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010         | 92           | 4  | 19,1% | 92  | 3  | 20,2% | 1,33 (0,31; 5,79) | -               | 0,70         |
| Leczenie szpitalne                |              |    |       |     |    |       |                   |                 |              |
| Gutierrez-Castrellon 2010         | 135          | 30 | 11,6% | 135 | 33 | 13,4% | 0,91 (0,59; 1,40) | -               | 0,67         |
| Metaanaliza łącznie (fixed model) |              |    |       |     |    |       | 0,94 (0,62; 1,43) | -               | 0,31         |

Rycina 11. Wzdęcia – metaanaliza.



## 7.2.5 Ból brzucha

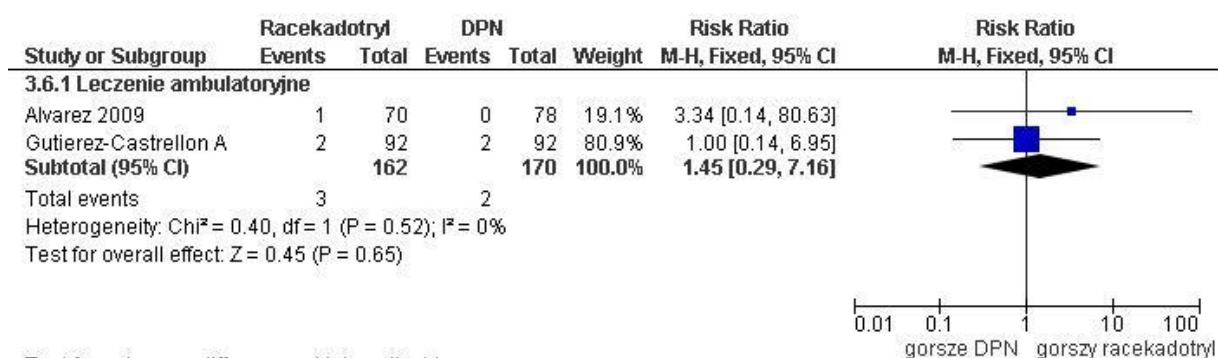
Częstość występowania bólu brzucha raportowano jedynie w badaniach dotyczących leczenia ambulatoryjnego (Alvarez 2009 i Gutierrez-Castrellon 2010).

Ból brzucha w populacji leczonej ambulatoryjnie występował z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i w grupie chorych leczonych tylko preparatami nawadniającymi – patrz Tabela 25 i Rycina 12.

Tabela 25. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha.

| Badanie                   | Racekadotryl |   |      | DPN |   |      | RR<br>(95% CI)     | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|---------------------------|--------------|---|------|-----|---|------|--------------------|-----------------|--------------|
|                           | N            | n | %    | N   | n | %    |                    |                 |              |
| Leczenie ambulatoryjne    |              |   |      |     |   |      |                    |                 |              |
| Alvarez 2009              | 70           | 1 | 1,4% | 78  | 0 | 0,0% | 3,34 (0,14; 80,63) | -               | 0,46         |
| Gutierrez-Castrellon 2010 | 92           | 2 | 2,2% | 92  | 2 | 2,2% | 1,00 (0,14; 6,95)  | -               | 1,00         |
| Metaanaliza (fixed model) |              |   |      |     |   |      | 1,45 (0,29; 7,16)  | -               | 0,65         |

Rycina 12. Ból brzucha – metaanaliza.



## 7.2.6 Pozostałe działania niepożądane

Wśród pozostałych działań niepożądanych raportowano senność, nerwowość, pokrzywkę i krwimocz (wszystkie z nich w badaniu Alvarez Calatayud 2009). Każde z tych działań niepożądanych zostało zgłoszone pojedynczo w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą. W grupie chorych, u których zastosowano jedynie leczenie nawadniające, nie zaobserwowano wyżej wymienionych działań niepożądanych (RR=3,34 [95%CI: 0,14; 80,64], p=0,46) – patrz Tabela 26.

Tabela 26. Bezpieczeństwo leczenia – pozostałe działania niepożądane.

| Działanie niepożądane | Racekadotryl |   |      | DPN |   |      | RR<br>(95% CI)     | NNH<br>(95% CI) | Wartość<br>p |
|-----------------------|--------------|---|------|-----|---|------|--------------------|-----------------|--------------|
|                       | N            | n | %    | N   | n | %    |                    |                 |              |
| Senność               | 70           | 1 | 1,4% | 78  | 0 | 0,0% | 3,34 (0,14; 80,63) | -               | 0,46         |
| Nerwowość             | 70           | 1 | 1,4% | 78  | 0 | 0,0% | 3,34 (0,14; 80,63) | -               | 0,46         |
| Pokrzywka             | 70           | 1 | 1,4% | 78  | 0 | 0,0% | 3,34 (0,14; 80,63) | -               | 0,46         |
| Krwimocz              | 70           | 1 | 1,4% | 78  | 0 | 0,0% | 3,34 (0,14; 80,63) | -               | 0,46         |

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hidrasec jako leczenia komplementarnego dla doustnych płynów nawadniających w porównaniu z podaniem doustnych płynów nawadniających w monoterapii w populacji niemowląt powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką.

Do analizy włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość pierwotnych badań randomizowanych oceniano przy pomocy skali Jadad. Jakość badań nierandomizowanych oceniano za pomocą Newcastle-Ottawa Scale. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.6.

Do dnia 09.09.2013 zidentyfikowano 7 prac opisujących 6 kontrolowanych badań klinicznych – 2 badania nierandomizowane: Alvarez Calatayud 2009 i Cojocar 2002 oraz 4 badania randomizowane: Cezard 2001, Gutierrez-Castrellon 2010 (badanie nieopublikowane), Salazar-Lindo 2000 i Santos 2009.

Oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Hidrasec dokonano łącznie w grupie 1 257 chorych, z których 573 leczono w warunkach szpitalnych a 684 leczono w warunkach ambulatoryjnych. W zidentyfikowanych i włączonych do przeglądu badaniach komparatorem były doustne płyny nawadniające w monoterapii lub w połączeniu z placebo. Punkty końcowe analizowane w przeglądzie oceniano niezależnie w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie, a tam gdzie było to możliwe, przedstawiono również wyniki dla populacji łącznej.

W badaniu Santos 2009 u dzieci o masie ciała poniżej 9 kg stosowano jedną saszetkę zawierającą 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, u dzieci o masie ciała od 9 kg do 13 kg – dwie saszetki zawierające 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci o masie ciała powyżej 13 kg – jedną saszetkę zawierającą 30 mg racekadotrylu 3 razy dziennie. W badaniu Cojocar 2002 racekadotryl również dawkowano według przedziałów wagowych: u dzieci o masie ciała poniżej 9 kg stosowano jedną saszetkę zawierającą 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie, a u dzieci o masie ciała  $\geq 9$  kg – dwie saszetki zawierające 10 mg racekadotrylu 3 razy dziennie. W badaniu Alvarez Calatayud 2010 schemat dawkowania nie został precyzyjnie zdefiniowany. Autorzy publikacji raportują, że pacjenci o masie  $< 9$  kg byli leczeni 10 mg racekadotrylu 3 x dziennie, a pacjenci ważący  $\geq 9$  kg otrzymywali dawkę do 30 mg/3 x dziennie (1,5 mg/kg m.c.). W pozostałych badaniach dawkowanie racekadotrylu wynosiło 1,5 mg/kg masy ciała.

Z uwagi na ograniczenia dotyczące nieprecyzyjnego opisu stosowanej dawki racekadotrylu w części badań, dodatkowo dla każdego punktu końcowego przeprowadzono analizę subpopulacji pacjentów biorących udział w badaniach Santos 2009 i Cojocar 2002. W badaniach tych, w opinii autorów niniejszego przeglądu, precyzyjnie opisano schemat dawkowania racekadotrylu, który był zależny od przedziałów wagowych. Uzyskane wyniki były spójne z wynikami analizowanymi niezależnie od sposobu dawkowania.

W toku przeglądania referencji zidentyfikowano również randomizowane badanie kliniczne w języku hiszpańskim, które nie spełniało kryteriów włączenia - grupa kontrolna leczona była kaolinem/pektyną w skojarzeniu z DPN. Autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali o wykluczeniu badania Melendez Garcia 2007 również ze względu na brak opisanego dawkowania racekadotrylu oraz słabą jakość graficzną dostępnej wersji publikacji (m.in. brak możliwości odczytania danych z tabeli). Ze względu na fakt, że Leheret w swoim przeglądzie systematycznym włączył to badanie do analizy, dowody płynące z badania Melendez Garcia 2007 przedstawiono w aneksie.

W populacji chorych hospitalizowanych otrzymano następujące wyniki:

- Średnia masa stolców po 24. h i 48. h (raportowana w g/h) w populacji chorych leczonych szpitalnie (badanie Cezard 2001) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: odpowiednio MD=-5,39 (95%CI: -10,06; -0,72), p=0,02 oraz MD=-5,72 (95%CI: -9,96; -1,48), p=0,008.
- Średnia masa stolców po 2. dniach (raportowana w g/kg masy ciała) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych w warunkach szpitalnych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-86,74 (95%CI: -93,14; -80,35), p<0,00001.
- Masa stolców podczas nawadniania również była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-51,00 (95%CI: -54,03; -47,97), p<0,0001.
- Metaanaliza wyników z dwóch badań wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą łączną masę stolców w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-221,79 (95%CI: -227,88; -215,71), p<0,00001.
- W populacji pacjentów hospitalizowanych średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające o 2,6 dnia: MD=-64,00 h (95%CI: -66,29; -61,71), p<0,00001.

- Odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 5. dni w warunkach szpitalnych był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=1,37 (95%CI: 1,11; 1,70), p=0,003; NNT=4,4 (95%CI: 2,3; 14,9).
- Objętość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. i 2. dniu w leczeniu szpitalnym była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-219,00 ml (95%CI: -369,12; -68,88), p=0,004 i MD=-226,00 ml (95%CI: -414,50; -37,50), p=0,02.
- Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: RR=0,44 (95%CI: 0,20; 0,99), p=0,05; NNT=13,4 (95%CI: 11,5; 12,7).

W populacji chorych leczonych ambulatoryjnie uzyskano następujące wyniki:

- Średnia liczba stolców po 2. dniach w populacji leczonej ambulatoryjnie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-3,82 (95%CI: -5,87; -1,76), p=0,0003.
- Średnia liczba stolców 7. dnia oraz liczba stolców biegunkowych w 2. i 7. dniu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie – odpowiednio MD=-0,80 (95%CI: -1,18; -0,42), p<0,0001; MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05), p<0,0001; MD=-0,73 (95%CI: -0,91; -0,55), p<0,0001.
- W populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie średni czas trwania biegunki był istotnie statystycznie krótszy w populacji pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej tylko preparaty nawadniające o 1,7. dnia: MD=-41,86 h (95%CI: -66,99; -16,74), p<0,00001.
- Odsetek pacjentów z biegunką po 48. h (pacjenci leczeni ambulatoryjnie) był istotnie statystycznie większy w grupie DPN niż w grupie racekadotrylu w skojarzeniu z DPN: RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), p<0,0001; NNT=2,6 (95%CI: 2,1; 4,3).
- Częstość hospitalizacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie w pierwszej i drugiej dobie była istotnie statystycznie mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących racekadotryl w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących

jedynie doustne nawodnienie: odpowiednio  $RR=0,32$ ;  $p=0,008$ ;  $NNT=5,5$  i  $RR=0,16$ ;  $p=0,0003$ ;  $NNT=3,3$ .

- Odsetek pacjentów wymagających podania nawadniania dożylnego był istotnie statystycznie mniejszy w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie:  $RR=0,35$  (95%CI: 0,13; 0,99),  $p=0,05$ ;  $NNT=4,7$  (95%CI: 3,5; 308,3).
- W grupie pacjentów leczonych ambulatoryjnie odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 7. dni oraz odsetek pacjentów hospitalizowanych 7-10. dni po rozpoczęciu badania były porównywalne pomiędzy grupami.

Wynik metaanalizy w łącznej populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie wskazuje na istotnie statystycznie krótszy czas trwania biegunki (różnica dwóch dni) w grupie pacjentów leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą w porównaniu do populacji przyjmującej preparaty nawadniające w monoterapii ( $MD=-49,15$  h;  $p<0,00001$ ).

W kontekście oceny skuteczności należy zwrócić uwagę na niejednorodne definiowanie punktów końcowych w badaniach Cojocar 2002 i Gutierrez-Castrellon 2010. W badaniu Cojocar 2002 raportowano średnią liczbę stolców i średnią masę stolców po 48 h, a w badaniu Gutierrez-Castrellon 2010 raportowana była średnia liczba i masa stolców 2. dnia badania, co niejednoznacznie wskazuje na punkt początkowy okresu obserwacji (prawdopodobnie wyniki dotyczą łącznej liczby stolców po dwóch dniach badania, a nie tylko z drugiego dnia badania, dlatego zdecydowano się na metaanalizę wyników z obu badań).

W odniesieniu do bezpieczeństwa w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie częstość występowania działań niepożądanych łącznie, wzdęć, bólu brzucha, senności, nerwowości, pokrzywki i krwimoczu była porównywalna w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą i w grupie chorych leczonych tylko preparatami nawadniającymi. Analiza bezpieczeństwa racekadotrylu w populacji hospitalizowanej również wykazała porównywalną częstość występowania działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, wymiotów i wzdęć.

Wytyczne brytyjskiego National Institute of Clinical Excellence z 2009 roku oraz ogólnoeuropejskie wytyczne European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases z 2008 roku wskazują, iż podstawową terapią w przypadku biegunki jest nawadnianie, a leczenie farmakologiczne może wspomagać leczenie, skracając czas terapii, zmniejsza liczbę biegunkowych stolców. Wytyczne ESPGHAN/ESPID z 2008 r. wskazują na możliwość rozważenia zastosowania racekadotrylu w leczeniu nieżytu żołądka i jelit u dzieci, a także na konieczność przeprowadzenia dobrze zaprojektowanego, prospektywnego badania skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku dzieci leczonych ambulatoryjnie (w chwili przygotowywania wytycznych ESPGHAN/ESPID w 2007 r.

były dostępne wyniki tylko z 3 badań klinicznych z randomizacją dotyczących racekadotrylu). Trzy z włączonych do analizy badań zostały opublikowane po 2008 roku i obejmują populację dzieci leczonych ambulatoryjnie, potwierdzając skuteczność i bezpieczeństwo racekadotrylu w tej grupie pacjentów.

Wyniki opracowań wtórnych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo racekadotrylu w porównaniu do placebo, jednocześnie wskazując na potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań oceniających profil bezpieczeństwa, a także bezpośrednich porównań z innymi lekami stosowanymi w leczeniu biegunki u dzieci (smektyt, probiotyki).

Otrzymane wyniki wskazują, że dołączenie produktu leczniczego Hidrasec do standardowego postępowania terapeutycznego znacznie skróci czas trwania biegunki, zmniejszy ryzyko odwodnienia oraz zmniejszy częstość hospitalizacji, przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa terapii. Należy podkreślić, że oceniana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych, ponieważ obecnie nie istnieje lek refundowany o podobnym mechanizmie działania refundowany w tym wskazaniu i w tej populacji. Loperamid, jedyny dostępny lek o podobnym mechanizmie działania, który jest refundowany, jest przeciwwskazany w populacji dzieci poniżej 6. r.ż.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy wymienić:

- włączenie do analizy badań nierandomizowanych (Alvarez Calatayud 2009 i Cojocarú 2002);
- brak zaślepienia w trzech włączonych do analizy badaniach;
- niekompletne opisy procesu randomizacji w trzech badaniach, a także osób, które nie ukończyły badania w dwóch publikacjach;
- brak formalnej hipotezy w badaniach;
- zróżnicowane warunki leczenia biegunki – analizowano pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz w warunkach szpitalnych;
- nieprecyzyjny opis stosowanej dawki racekadotrylu w części badań (1,5 mg/kg masy ciała lub liczba saszetek w zależności od przedziałów wagowych);
- różne punkty końcowe analizowane w poszczególnych badaniach, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy – konieczność wnioskowania na podstawie danych z pojedynczych badań;
- niejednoznaczne definiowanie punktów końcowych w badaniach Cojocarú 2002 i Gutierrez-Castrellon 2010;
- ograniczoną jakość danych, która w niektórych przypadkach uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej wyników (podejrzanie, że autorzy publikacji Gutierrez-Castrellon 2010 raportowali SEM, zamiast SD dla wybranych punktów końcowych);
- brak dostępu do opublikowanych wyników badania (Gutierrez-Castrellon 2010)
- heterogeniczną etiologię biegunki (Tabela 27).

Tabela 27. Etiologia biegunki w badaniach włączonych do przeglądu.

| Badanie                   | Biegunka rotawirusowa | Biegunka spowodowana przez inne wirusy | Biegunka bakteryjna | Etiologia mieszana | Etiologia nieznaną | Brak patogenów jelitowych |
|---------------------------|-----------------------|--|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Alvarez Calatayud 2009    | 55%                   | -                                      | -                   | -                  | 45%                | -                         |
| Cojocarú 2002             | -                     | -                                      | -                   | -                  | -                  | -                         |
| Santos 2009               | 12%                   | -                                      | 9%                  | -                  | 79%                | -                         |
| Cezard 2001               | 40%                   | 4%                                     | 9%                  | -                  | 14%                | 36%                       |
| Salazar Lindo 2000        | 54%                   | -                                      | 40%                 | -                  | 6%                 | -                         |
| Gutierrez-Castrellon 2010 | 54%                   | -                                      | 24%                 | 14%                | 8%                 | -                         |



### **8.3 Siła dowodów**

Siłę dowodów w zakresie porównania skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Hidrasec z doustnymi płynami nawadniającymi w populacji niemowląt i dzieci powyżej 3 miesięcy do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką należy ocenić jako umiarkowaną.

Prezentowane dane pochodzą z 6 badań klinicznych (dwa badania bez randomizacji, pozostałe badania z randomizacją). Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci charakteryzowały się umiarkowaną jakością. Łączna ocena jakości dowodów wyniosła średnio 2,3 pkt. (zakres: 1-4 pkt.). Badania Alvarez Calatayud 2009 i Cojocarú 2002, były badaniami bez randomizacji, a jakość obu badań oceniono za pomocą Newcastle-Ottawa Scale na 7 gwiazdek.

W badaniach analizowano umiarkowanie liczną grupę chorych – 1 257 osób, co podnosi wiarygodność uzyskanych wyników. Część badań była przeprowadzona w pojedynczych ośrodkach (Hiszpania, Meksyk, Peru).

Zgodnie z wytycznymi GRADE, ogólną jakość dowodów w kontekście stosowania preparatu Hidrasec z doustnymi płynami nawadniającymi w populacji niemowląt powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką należy uznać za umiarkowaną. Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE przedstawiono w Aneksie 9.

## 9 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Hidrasec stosowanego razem z doustnymi płynami nawadniającymi w porównaniu z doustnym nawodnieniem u niemowląt powyżej 3 miesięcy i dzieci do 5 lat z rozpoznaną ostrą biegunką. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano 7 prac opisujących 6 kontrolowanych badań klinicznych.

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Hidrasec istotnie statystycznie zmniejsza czas trwania biegunki, liczbę i masę stolców, zarówno w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie, jak i chorych hospitalizowanych. Preparat Hidrasec istotnie statystycznie zwiększa odsetek wyleczeń w 1. i 2. dobie leczenia i zmniejsza częstość hospitalizacji.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że produkt leczniczy Hidrasec jest preparatem bezpiecznym. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny. Otrzymane wyniki wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa racekadotrylu i placebo.

Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń, w opinii autorów zidentyfikowane dowody naukowe sugerują, że preparat Hidrasec jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu biegunki u dzieci o profilu bezpieczeństwa porównywalnym z placebo. Otrzymane wyniki wskazują, że dołączenie preparatu Hidrasec do standardowego postępowania terapeutycznego (doustne płyny nawadniające) znacznie skróci czas trwania biegunki, zmniejszy ryzyko odwodnienia oraz zmniejszy częstość hospitalizacji, przy jednoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa terapii.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 28. Strategia przeszukiwania *The Cochrane Library*, 09.09.2013.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                             | Wynik |
|-------------------------|--|-------|
| #1                      | MeSH descriptor Diarrhea explode all trees | 2367  |
| #2                      | „Diarrhea”                                 | 9600  |
| #3                      | #1 OR #2                                   | 9600  |
| #4                      | "acetorphan"                               | 32    |
| #5                      | „racecadotril”                             | 25    |
| #6                      | „sinorphan”                                | 9     |
| #7                      | „ecadotril”                                | 3     |
| #8                      | „retorphan”                                | 1     |
| #9                      | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8                 | 63    |
| #10                     | #3 AND #9                                  | 39    |

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier), 09.09.2013.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                       | Wynik   |
|-------------------------|--|---------|
| #1                      | 'diarrhea'/syn AND [embase]/lim                      | 161 162 |
| #2                      | 'acetorphan'/syn AND [embase]/lim                    | 415     |
| #3                      | 'diarrhea'/syn AND 'acetorphan'/syn AND [embase]/lim | 259     |

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 09.09.2013.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                       | Wynik  |
|-------------------------|--------------------------------------|--------|
| #1                      | "acetorphan" [Supplementary Concept] | 131    |
| #2                      | "acetorphan" [tw]                    | 79     |
| #3                      | "racecadotril" [tw]                  | 157    |
| #4                      | "sinorphan" [tw]                     | 13     |
| #5                      | "ecadotril" [tw]                     | 21     |
| #6                      | "retorphan" [tw]                     | 1      |
| #7                      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6     | 181    |
| #8                      | "Diarrhea"[Mesh]                     | 42 409 |
| #9                      | „Diarrhea”[tw]                       | 74 764 |
| #10                     | #8OR #9                              | 74 764 |
| #11                     | #9 AND #10                           | 54     |

## **Aneks 2. Prace włączone do opracowania**

### **Opracowania pierwotne**

#### **Alvarez Calatayud 2009**

Calatayud G.A. Simon G.P. Castro L.T. Sebastian M.S. Castillo A.R. Abunaji Y. Fernandez M.L. Effectiveness of racecadotril in the treatment of acute gastroenteritis. Acta Pediatrica Espanola (2009) 67:3 (117-122).

#### **Cezard 2001**

Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, Ginies JL, Vaillant JM, Girardet JP, Lamireau T, Poujol A, Morali A, Sarles J, Olives JP, Whately-Smith C, Audrain S, Lecomte JM. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. Gastroenterology. 2001 Mar;120(4):799-805.

#### **Cojocarú 2002**

Cojocarú B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, Garel D, Sannier N, Chéron G. [Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children]. Arch Pediatr. 2002 Aug;9(8):774-9.

#### **Gutierrez-Castrellon 2010**

Gutierrez-Castrellon P, Acosta-Bastidas M, Llamosas Gallardo B et al. Ensayo clinic aleatorizado y analisis farmacoeconomico del impacto de racecadotril (Hidrasec) como coadyuvante en el tratamiento de la gastroenteritis aguda sobre la reduccion de los gastos hospitalieros relacionados en lactantes menores de 24 meses en Mexico. Rev Invest Clin (in press)

#### **Salazar-Lindo 2000**

Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. N Engl J Med. 2000 Aug 17;343(7):463-7.

Salazar-Lindo E. Santisteban-Ponce J. Chea-Woo E. Gutierrez M. Racecadotril was effective for severe watery diarrhoea in children. Evidence-Based Medicine (2001) 6:3 (87).

### **Santos 2009**

Santos M, Marañón R, Miguez C, Vázquez P, Sánchez C. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr*. 2009 Jul;155(1):62-7.

### **Opracowania wtórne**

Lehert P, Chéron G, Calatayud GA, Cézard JP, Castrellón PG, Garcia JM, Santos M, Savitha MR. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011 Sep;43(9):707-13.

Emparanza Knörr JI, Ozcoidi Erro I, Martínez Andueza MC, Callén Blecua MT, Alústiza Martínez E, Aseguinolaza Iparraguirre I. [Systematic review of the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea]. *An Pediatr (Barc)*. 2008 Nov;69(5):432-8.

Szajewska H, Ruszczyński M, Chmielewska A, Wieczorek J. Systematic review: racecadotril in the treatment of acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 15;26(6):807-13.

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

| L.p. | Publikacja  | Przyczyny odrzucenia   |
|------|---|--|
| 1    | Baumer P, Danquechin Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut. 1992 Jun;33(6):753-8.  | populacja dorosłych pacjentów                                      |
| 2    | Baumer P, Danquechin Dorval E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. [Action of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, in acute diarrhea]. Ann Gastroenterol Hepatol (Paris). 1992 Nov-Dec;28(6-7):279-85.  | zdrowi ochotnicy i dorośli chorzy                                  |
| 3    | Baumer P, Lim AC, Schwartz JC, Lecomte JM. [Action of enkephalinase inhibitor, an antisecretory agent, acetorphan, on acute diarrhea: a controlled trial in 198 patients]. Gastroenterologie Clinique et Biologique, 1989; 13 (2)   | populacja dorosłych pacjentów                                      |
| 4    | Tiholova M. Tchipeva R. Treatment of acute watery diarrhoea with racecadotril in children. Autonomic and Autacoid Pharmacology (2010) 30:1 (55).  | abstrakt konferencyjny, nieopublikowany w formie pełnej publikacji |
| 5    | Salazar Lindo E. Leher P. Baumer P. The first mixed treatment comparison in acute diarrhoea in children (individual patient data meta-analysis). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2009) 48 SUPPL. 3 (E30-E31).  | abstrakt konferencyjny, nieopublikowany w formie pełnej publikacji |
| 6    | Eberlin M, Mück T, Michel MC. A comprehensive review of the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical effects of the neutral endopeptidase inhibitor racecadotril. Front Pharmacol. 2012;3:93. Epub 2012 May 30.   | przegląd niesystematyczny  |
| 7    | Rautenberg TA, Zerwes U, Foerster D, Aultman R. Evaluating the cost utility of racecadotril for the treatment of acute watery diarrhea in children: the RAWD model. Clinicoecon Outcomes Res. 2012;4:109-16. Epub 2012 Apr 20.  | analiza ekonomiczna, przegląd niesystematyczny                     |
| 8    | Li C. Li X. Li Y. Li H. Wang Y. Yang X. Wang L. Zhong D. Shen J. Li X. Yang Z. Evidence-based evaluation and selection of essential medicine for township health centre in china: 8. acute gastroenteritis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine (2012) 12:8 (878-887). | publikacja w języku chińskim                                       |
| 9    | Melendez Garcia JM, Rodriguez JT. Racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. Rev Facultad Med (Guatemala) 2007;4:25-8.*   | Komparator – kaolin  |
| 10   | Torrez J., Soria R. and Grandy G. Racecadotril, a good alternative in the management of acute watery diarrhea in children Pediatric Research 2013 73:3 (379)  | abstrakt konferencyjny, nieopublikowany w formie pełnej publikacji |

\* Praca opisana w Aneksie 14.

## Aneks 4. Ocena jakości badań

| ALVAREZ CALATAYUD 2009  |                       |  |  |   |  |
|---|-----------------------|--|--|---|--|
| Metoda badania  | Lokalizacja           | Populacja (horyzont czasowy)   | Interwencje  | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania  |
| Obserwacyjne, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne   | 1 ośrodek w Hiszpanii | Populacja: 148 pacjentów w wieku od 3 do 36 miesięcy<br>Horyzont czasowy: 10 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca, n=70<br>Doustna terapia nawadniająca, n=78                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin;               <ul style="list-style-type: none"> <li>konsystencja stolców;</li> <li>przyjęcia do szpitala;</li> </ul> </li> <li>dotychczasowa wizyta lekarska;               <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania biegunki;</li> <li>czas trwania leczenia;                   <ul style="list-style-type: none"> <li>waga pacjentów;</li> <li>tolerancja.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <p>Wg AOTM: III B</p> <p>Wg NOS:<br/>Dobór pacjentów: ***<br/>Czynniki zakłócające: **<br/>Ocena efektów zdrowotnych: **</p> |
| Kryteria włączenia  |                       |  | Kryteria wykluczenia   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>biegunka (3 lub więcej wodnistych stolców w ciągu poprzedzających 12 godzin);</li> <li>czas trwania biegunki krótszy niż 7 dni.</li> </ul> |                       |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia antybiotykami lub lekami przeciwbiegunkowymi.</li> </ul> |   |  |
| Uwagi: Brak.  |                       |  |  |   |  |

| CEZARD 2001  |                         |  |   |   |   |
|--|-------------------------|--|---|---|---|
| Metoda badania   | Lokalizacja             | Populacja<br>(horyzont czasowy)  | Interwencje   | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania   |
| Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.  | 13 ośrodków we Francji. | Populacja: 172 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki, w wieku od 3 miesięcy do 4 lat<br>Horyzont czasowy: 6 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca, n=86<br>Placebo + doustna terapia nawadniająca, n=82   | <ul style="list-style-type: none"> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>odsetek wyzdowień; <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjmowanie pokarmu;</li> <li>przyjmowanie DPN; <ul style="list-style-type: none"> <li>tolerancja.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> | <p>Wg AOTM: II A</p> <p>Wg JADAD: 4</p> <p>Randomizacja: 1</p> <p>Metoda ślepej próby: 2</p> <p>Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1</p> |
| Kryteria włączenia   |                         |  | Kryteria wykluczenia  |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wodnista biegunka (co najmniej 3 wodniste stolce na dobę); <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania biegunki krótszy niż 72 godziny;</li> <li>co najmniej 1 wodnisty stolec w szpitalu.</li> </ul> </li> </ul> |                         |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła biegunka;</li> <li>stosunek wagi do wieku – deficyt 20% lub więcej wg standardów Narodowego Centrum Statystyk Zdrowotnych; <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba ustrojowa;</li> </ul> </li> <li>stosowanie antybiotyku, leku przeciwbiegunkowego lub kwasu acetylosalicylowego w poprzedzających 48 godzinach.</li> </ul> |   |   |
| Uwagi: <i>Full-data set</i> – 168 pacjentów  |                         |  |   |   |   |



| COJOCARU 2002   |  |   |   |   |  |
|---|--|---|---|---|--|
| Metoda badania  | Lokalizacja  | Populacja (horyzont czasowy)  | Interwencje   | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania  |
| Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne   | Brak informacji na temat liczby i lokalizacji ośrodków | Populacja: 164 pacjentów z biegunką, w wieku od 3 miesiąca do 3 roku<br>Horyzont czasowy: 7 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca, n=81<br>Doustna terapia nawadniająca, n=83   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• konieczność dodatkowej wizyty lekarskiej;</li> <li>• czas trwania biegunki;</li> <li>• waga w 7. dniu;</li> <li>• liczba stolców w ciągu 48 godzin.</li> </ul> | Wg AOTM: III B<br><br>Wg NOS:<br>Dobór pacjentów: ***<br>Czynniki zakłócające: **<br>Ocena efektów zdrowotnych: ** |
| Kryteria włączenia  |  |   | Kryteria wykluczenia  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra biegunka (co najmniej 3 wodniste stolce w ciągu 12 godzin).</li> </ul> |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre biegunki pochodzenia szpitalnego (początek w ciągu 5 dni od hospitalizacji);                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie antybiotyków w ciągu 8 poprzedzających dni;                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• chroniczna biegunka (trwająca powyżej 7 dni);</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• wcześniejsze podanie racekadotrylu lub innego leku przeciwbiegunkowego;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• współwystępowanie zapalenia oskrzelików;</li> </ul> </li> <li>• rodziny, w przypadku których dalsza obserwacja pacjentów była niemożliwa (brak telefonu).</li> </ul> |   |  |
| Uwagi: Brak.  |  |   |   |   |  |

| GUTIERREZ-CASTRELLON 2010  |                     |   |   |   |  |
|--|---------------------|---|---|---|--|
| Metoda badania   | Lokalizacja         | Populacja (horyzont czasowy)  | Interwencje   | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania  |
| Randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby badania kliniczne  | 1 ośrodek w Meksyku | Populacja: 454 pacjentów w wieku od 6 do 24 miesięcy<br>Horyzont czasowy: 5 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca:<br>Hospitalizowani: 135<br>Ambulatoryjni: 92<br><br>Placebo + doustna terapia nawadniająca:<br>Hospitalizowani: 135<br>Ambulatoryjni: 92   | <p>Populacja pacjentów hospitalizowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin i w czasie trwania badania; <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania biegunki;</li> </ul> </li> <li>liczba pacjentów, którzy wymagają terapii dożyłnej lub 2. schematu nawadniania; <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> </li> </ul> <p>Populacja pacjentów leczonych ambulatoryjnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin, 72 godzin i w czasie trwania badania; <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania biegunki;</li> </ul> </li> <li>odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</li> </ul> | <p>Wg AOTM: II A</p> <p>Wg JADAD: 4<br/>Randomizacja: 2<br/>Metoda ślepej próby: 2<br/>Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 0</p> |
| Kryteria włączenia   |                     |   | Kryteria wykluczenia  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ostra biegunka trwająca krócej niż 5 dni;</li> <li>wiek większy bądź równy 1 miesiąc i mniejszy bądź równy 24 miesiące;</li> <li>w przypadku grupy hospitalizowanych: łagodne lub umiarkowane odwodnienie.</li> </ul> |                     |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie doustnych antybiotyków przez więcej niż 48 godzin w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze stosowanie leków przeciwbiegunkowych; <ul style="list-style-type: none"> <li>choroby przewlekłe.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |   |  |
| Uwagi: brak publikacji   |                     |   |   |   |  |

| SALAZAR-LINDO 2000   |                  |  |   |   |   |
|--|------------------|--|---|---|---|
| Metoda badania   | Lokalizacja      | Populacja<br>(horyzont czasowy)  | Interwencje   | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania   |
| Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.  | 1 ośrodek w Peru | Populacja: 135 chłopców hospitalizowanych z powodu odwodnienia, w wieku od 3 do 35 miesięcy<br>Horyzont czasowy: 5 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca, n=68<br>Placebo + doustna terapia nawadniająca, n=67   | <ul style="list-style-type: none"> <li>masa stolca w ciągu pierwszych 48 godzin;</li> <li>sumaryczna masa stolca;</li> <li>czas trwania biegunki;</li> <li>suma przyjętego DPN; <ul style="list-style-type: none"> <li>tolerancja.</li> </ul> </li> </ul> | <p>Wg AOTM: II A</p> <p>Wg JADAD: 4</p> <p>Randomizacja: 1</p> <p>Metoda ślepej próby: 2</p> <p>Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1</p> |
| Kryteria włączenia   |                  |  | Kryteria wykluczenia  |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wodnista biegunka trwająca 5 dni lub krócej, zdefiniowana jako 3 lub więcej luźnych stolców w ciągu 24 godzin przed przyjęciem do szpitala;</li> <li>co najmniej 1 luźny stolec 4-6 godzin po przyjęciu do szpitala.</li> </ul> |                  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>krw w stolcu;</li> <li>ciężkie odwodnienie;</li> <li>jakakolwiek ciężka współwystępująca choroba.</li> </ul> |   |   |
| Uwagi: Brak.   |                  |  |   |   |   |

| SANTOS 2009   |                      |   |  |   |  |
|---|----------------------|---|--|---|--|
| Metoda badania  | Lokalizacja          | Populacja<br>(horyzont czasowy)   | Interwencje  | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania  |
| Randomizowane, kontrolowane placebo, otwarte badanie kliniczne  | 1 ośrodek, Hiszpania | Populacja: 188 pacjentów z biegunką, w wieku od 3 miesiąca do 3 roku<br>Horyzont czasowy: 7 dni | Racekadotryl + doustna terapia nawadniająca, n=94<br>Doustna terapia nawadniająca, n=94  | <ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność dodatkowej wizyty lekarskiej;</li> <li>czas trwania biegunki;</li> <li>bezpieczeństwo i tolerancja;</li> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 24 godzin;</li> <li>liczba stolców w ciągu pierwszych 48 godzin.</li> </ul> | Wg AOTM: II A<br>Wg JADAD: 2<br>Randomizacja: 2<br>Metoda ślepej próby: 0<br>Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 0 |
| Kryteria włączenia  |                      |   | Kryteria wykluczenia   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ostry niezbyt żołądkowo-jelitowy; <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ambulatoryjni;</li> </ul> </li> <li>co najmniej 3 luźne stolce w ciągu poprzedzających 24 godzin.</li> </ul> |                      |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci wymagające hospitalizacji;</li> <li>objawy trwające dłużej niż 7 dni;</li> <li>alergia na jakikolwiek składnik leku;</li> <li>wcześniejsza terapia antybiotykami, salicylanami lub innymi lekami przeciwbiegunkowymi.</li> </ul> |   |  |
| Uwagi: Analiza bezpieczeństwa – n=188, analiza skuteczności – n=179   |                      |   |  |   |  |

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

|   | Cezard 2001 <sup>s</sup>      |                       | Salazar-Lindo 2000            |                       | Cojocarú 2002                 |               | Santos 2009                   |             |
|---|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-------------|
|   | Racekadotryl +<br>DPN<br>N=84 | Placebo + DPN<br>N=82 | Racekadotryl +<br>DPN<br>N=68 | Placebo +<br>DPN N=67 | Racekadotryl +<br>DPN<br>N=81 | DPN<br>N=83   | Racekadotryl +<br>DPN<br>N=94 | DPN<br>N=94 |
| Wiek miesiące [średnia (SD)]  | 12 (0,9)*                     | 13,6 (1,0)*           | 13 (7)                        | 12 (7)                | 12 (6,1)                      | 12,1 (7,2)    | -                             | -           |
| Waga kg [średnia (SD)]  | 8,54 (0,25)*                  | 9,27 (0,25)*          | 9,0 (1,7)                     | 8,7 (2,1)             | 9,021 (1,886)                 | 9,050 (2,016) | 10 (2,4)                      | 9,6 (2,4)   |
| Średnia utrata masy ciała kg [średnia (SD)]   | -                             | -                     | -                             | -                     | 0,438 (0,336)                 | 0,439 (0,314) | -                             | -           |
| Utrata masy ciała % [średnia (SD)]  | -                             | -                     | -                             | -                     | 5,0 (3,9)                     | 5,1 (3,5)     | -                             | -           |
| Wzrost m [średnia (SD)]   | 0,73 (0,01)*                  | 0,75 (0,01)*          | -                             | -                     | -                             | -             | 78,1 (9,8)                    | 76,3 (10,0) |
| BMI [średnia (SD)]  | -                             | -                     | -                             | -                     | -                             | -             | 16,4 (2,3)                    | 16,4 (1,9)  |
| Płeć męska [n (%)]  | 51 (60,71)                    | 50 (60,98)            | -                             | -                     | 51 (62,96)                    | 43 (51,81)    | -                             | -           |
| Czas trwania biegunki przed włączeniem do badania, godziny [średnia (SD)]                     | 2,0 (0,2)*&                   | 1,9 (0,1)*&           | 47,7 (30,0)                   | 51,5 (31,4)           | 41,5 (26,3)                   | 39,9 (28,3)   | -                             | -           |
| Liczba stolców 24 h przed włączeniem do badania [średnia (SD)]                                | 6,0 (0,3)*                    | 6,5 (0,4)*            | 8,6 (4,9)                     | 9,7 (4,6)             | 8,5                           | 8,1           | -                             | -           |
| Liczba pacjentów nawadnianych dożylnie przed włączeniem do badania [n (%)]                    | 26 (30,95)                    | 23 (28,05)            | -                             | -                     | -                             | -             | -                             | -           |
| Liczba pacjentów otrzymujących leki przeciwbiegunkowe 48h przed włączeniem do badania [n (%)] | 23 (27,38)                    | 22 (26,83)            | -                             | -                     | -                             | -             | -                             | -           |
| Obwód brzucha, cm [średnia (SD)]  | 42,5 (0,4)*                   | 43,0 (0,4)*           | -                             | -                     | -                             | -             | -                             | -           |
| Temperatura ciała, °C [średnia (SD)]  | 37,3 (0,1)*                   | 37,4 (0,1)*           | -                             | -                     | -                             | -             | 37,1 (0,8)                    | 36,9 (0,8)  |
| Temperatura powyżej 38°C [n (%)]  | -                             | -                     | -                             | -                     | 59 (72,84)                    | 56 (67,47)    | -                             | -           |
| Konsystencja stolca w<br>przeciągu 24h [n (%)]  | luźna                         | -                     | 16 (23,53)                    | 14 (20,90)            | -                             | -             | -                             | -           |
|   | wodnista                      | -                     | 52 (76,47)                    | 53 (79,10)            | -                             | -             | -                             | -           |
| Krwawe stolce [n (%)]   | -                             | -                     | -                             | -                     | 4 (4,94)                      | 2 (2,41)      | -                             | -           |
| Bakterie w kale [n (%)]   | -                             | -                     | 25 (36,76)                    | 28 (41,79)            | -                             | -             | -                             | -           |
| Rotawirusy w kale [n (%)]   | -                             | -                     | 34 (50,0)                     | 39 (58,21)            | -                             | -             | -                             | -           |
| Wymioty [n (%)]   | -                             | -                     | -                             | -                     | 56 (69,14)                    | 58 (69,88)    | -                             | -           |
| Sód >150 mmol/l [n (%)]   | -                             | -                     | -                             | -                     | 7 (8,64)                      | 7 (8,43)      | -                             | -           |

\*średnia (SEM); &dni; \$populacja *full-data set*.

|   | Alvarez Catalayud 2009     |             | Gutierrez-Castrellon 2010 - leczenie szpitalne |                        | Gutierrez-Castrellon 2010 - leczenie ambulatoryjne |                       |
|---|----------------------------|-------------|--|------------------------|--|-----------------------|
|   | Racekadotryl + DPN<br>N=70 | DPN<br>N=78 | Racekadotryl + DPN<br>N=135                    | Placebo + DPN<br>N=135 | Racekadotryl + DPN<br>N=92                         | Placebo + DPN<br>N=92 |
| Wiek miesiące [średnia (SD)]  | 15,2 (9,2)                 | 13,6 (9,3)  | 12,5 (4,3)                                     | 12,8 (5,1)             | 16 (6,5)   | 18 (8,3)              |
| Waga kg [średnia (SD)]  | 11,3 (2,9)                 | 9,8 (3,3)   | 10,8 (1,2)                                     | 11,1 (0,7)             | 13,9 (3,4)   | 14,2 (2,9)            |
| Średnia utrata masy ciała kg [średnia (SD)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Utrata masy ciała % [średnia (SD)]  | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Wzrost m [średnia (SD)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| BMI [średnia (SD)]  | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Płeć męska [n (%)]  | -                          | -           | -  | -                      | 47 (51,1)  | 45 (48,9)             |
| Czas trwania biegunki przed włączeniem do badania godziny [średnia (SD)]                      | -                          | -           | 23 (7,2)                                       | 22 (8,4)               | 14,5 (4,3)   | 15,3 (5,6)            |
| Liczba stolców 24 h przed włączeniem do badania [średnia (SD)]                                | 8,8 (5,5)                  | 77 (3,6)    | 5 (2,4)  | 4 (3,8)                | 5 (2,3)  | 4 (1,9)               |
| Liczba pacjentów nawadnianych dożylnie przed włączeniem do badania [n (%)]                    | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Liczba pacjentów otrzymujących leki przeciwbiegunkowe 48h przed włączeniem do badania [n (%)] | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Obwód brzucha cm [średnia (SD)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Temperatura ciała °C [średnia (SD)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Temperatura powyżej 38°C [n (%)]  | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Konsystencja stolca w   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| przeciągu 24h [n (%)]   | luźna                      | -           | -  | -                      | -  | -                     |
|   | wodnista                   | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Krwawe stolce [n (%)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Bakterie w kale [n (%)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |
| Rotawirusy w kale [n (%)]   | -                          | 72 (53,3)   | 74 (54,8)                                      | 46 (51,0)              | 45 (48,9)  | -                     |
| Wymioty [n (%)]   | -                          | -           | -  | -                      | -  | -                     |

**Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania**

|  | Cezard 2001*       |               | Salazar-Lindo 2000 |               | Cojocarú 2002      |     | Santos 2009        |     |
|--|--------------------|---------------|--------------------|---------------|--------------------|-----|--------------------|-----|
|  | Racekadotryl + DPN | Placebo + DPN | Racekadotryl + DPN | Placebo + DPN | Racekadotryl + DPN | DPN | Racekadotryl + DPN | DPN |
| Liczba randomizowanych pacjentów                   | 84                 | 82            | 68                 | 67            | 81                 | 83  | 188                |     |
| Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)] | 9 (10,71)          | 4 (4,88)      | 9 (13,24)          | 14 (20,90)    | bd                 | bd  | 30 (15,96)         |     |
| Przyczyny nieukończenia n (%)                      |                    |               |                    |               |                    |     |                    |     |
| Działania niepożądane                              | 6 (7,14)           | 3 (3,66)      | 1 (1,47)           | 2 (2,99)      | -                  | -   | 4 (2,13)           |     |
| Wycofanie zgody                                    | -                  | -             | 3 (4,41)           | 3 (4,48)      | -                  | -   | 19 (10,11)         |     |
| Brak skuteczności terapii                          | 2 (2,38)           | 1 (1,22)      | 2 (2,94)           | 3 (4,48)      | -                  | -   | -                  |     |
| Utrata z obserwacji                                | -                  | -             | -                  | -             | -                  | -   | -                  |     |
| Naruszenie protokołu badania                       | -                  | -             | 2 (2,94)           | 3 (4,48)      | -                  | -   | 3 (1,60)           |     |
| Inna   | -                  | 1 (1,22)%     | 1 (1,47)           | 3 (4,48)      | -                  | -   | 4 (2,13)           |     |

\* Autorzy podali, że 13 pacjentów nie ukończyło badania (9 przyjmowało racekadotryl, 4 placebo). Jednocześnie podali, że 10 pacjentów nie ukończyło badania z powodu działań niepożądanych: 4 z powodu wymiotów – 3 otrzymujących racekadotryl, 1 otrzymujący placebo, 2 otrzymujących racekadotryl z powodu odwodnienia, 3 z powodu zapalenia ucha – 1 otrzymujący racekadotryl i 2 otrzymujących placebo. 3 pacjentów nie ukończyło badania z powodu braku skuteczności – 2 otrzymujących racekadotryl i 1 z grupy placebo.

|  | Alvarez Catalayud 2009 |     | Gutierrez-Castrellon 2010 – leczenie szpitalne |               | Gutierrez-Castrellon 2010 – leczenie ambulatoryjne |               |
|--|------------------------|-----|--|---------------|--|---------------|
|  | Racekadotryl + DPN     | DPN | Racekadotryl + DPN                             | Placebo + DPN | Racekadotryl + DPN                                 | Placebo + DPN |
| Liczba randomizowanych pacjentów                   | 70                     | 78  | 135  | 135           | 70   | 78            |
| Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)] | bd                     | bd  | bd   | bd            | bd   | bd            |
| Przyczyny nieukończenia n (%)                      |                        |     |  |               |  |               |
| Działania niepożądane                              | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |
| Wycofanie zgody                                    | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |
| Brak skuteczności terapii                          | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |
| Utrata z obserwacji                                | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |
| Naruszenie protokołu badania                       | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |
| Inne   | -                      | -   | -  | -             | -  | -             |



## Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

| Tytuł badania   | Identyfikator badania | Cel badania  | Data rozpoczęcia – data zakończenia badania | Status   | Interwencja                         | Komparator                     |
|---|-----------------------|--|---|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| Efficacy, Safety and Cost-effectiveness Analysis of Impact of Racecadotril as an Adjunct in the Treatment of Acute Diarrhea in Mexican Children | NCT01153854           | Analiza efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i efektywności kosztów racekadotrylu wśród dzieci z biegunką | Styczeń 2007 – grudzień 2009                | Badanie zakończone.<br>Badanie Gutierrez-Castrellon 2008 włączone do przeglądu | Racekadotryl + terapia nawadniająca | Terapia nawadniająca           |
| Efficacy of Racecadotril in the Management of Acute Watery Diarrhea in Children   | NCT01577043           | Analiza skuteczności racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci  | Wrzesień 2011 – kwiecień 2012               | Badanie zakończone   | Racekadotryl + terapia nawadniająca | Placebo + terapia nawadniająca |

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## Aneks 8. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

| Badanie   | CEZARD 2001   | SALAZAR-LINDO 2000  | COJOCARU 2002   | SANTOS 2009  | ALVAREZ CALATAYUD 2009                                | GUTIERREZ-CASTRELLON 2010   |
|---|---|---|---|--|---|---|
| Metoda badania  | Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. | Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. | Obserwacyjne, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne     | Randomizowane, kontrolowane placebo, otwarte badanie kliniczne | Obserwacyjne, kontrolowane, otwarte badanie kliniczne | Randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby badania kliniczne                                 |
| Typ badania   | Równoległe  | Równoległe  | Równoległe  | Równoległe   | Równoległe  | Równoległe  |
| Liczba i lokalizacja ośrodków                         | 13 ośrodków we Francji.   | 1 ośrodek w Peru  | Bd  | 1 ośrodek w Hiszpanii  | 1 ośrodek w Hiszpanii                                 | 1 ośrodek w Meksyku   |
| Liczebność (randomizowani/skuteczność/bezpieczeństwo) | 172/168/168   | 135/135/135   | 166/164/164   | 189/179/188  | 148/148/148   | 454/454/454   |
| Czas obserwacji                                       | 6 dni   | 5 dni   | 7 dni   | 7 dni  | 10 dni  | 5 dni   |
| Populacja   | 172 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki, w wieku od 3 miesięcy do 4 lat            | 135 chłopców hospitalizowanych z powodu odwodnienia, w wieku od 3 do 35 miesięcy                    | 164 pacjentów z biegunką, w wieku od 3 miesięcy do 3 roku | 189 pacjentów z biegunką, w wieku od 3 miesiąca do 3 roku      | 148 pacjentów z biegunką w wieku od 3 do 36 miesięcy  | 454 pacjentów w wieku od 6 do 24 miesięcy   |
| Porównywane interwencje                               | Racekadotryl + DPN, n=86<br>Placebo + DPN, n=82   | Racekadotryl + DPN, n=68<br>Placebo + DPN, n=67   | Racekadotryl + DPN, n=81<br>DPN, n=83                     | Racekadotryl + DPN, n=88<br>DPN, n=91                          | Racekadotryl + DPN, n=70<br>DPN, n=78                 | Racekadotryl + DPN:<br>Hospitalizowani: 135<br>Ambulatoryjni: 92<br>Placebo + DPN<br>nawadniająca:<br>Hospitalizowani: 135<br>Ambulatoryjni: 92 |
| Szczegółowy protokół leczenia                         | Tak   | Tak   | Tak   | Tak  | Tak   | Tak   |
| Metody statystyczne                                   | Opisane   | Opisane   | Opisane   | Opisane  | Opisane   | Opisane   |
| Uzasadnienie liczebności próby                        | Tak   | Nie   | Nie   | Tak  | Tak   | Tak   |

| Udział sponsora | Nieopisany                      | Opisany, badanie sponsorowane przez Bioprojet Pharma | Nieopisany | Opisany, badanie sponsorowane przez Ferrer | Opisany, badanie sponsorowane przez Ferrer  | Opisany, badanie sponsorowane przez National Institute of Pediatrics, Mexico Ferrer Laboratories |
|-----------------|---------------------------------|--|------------|--|---|--|
| Analiza ITT     | Nie.<br>FAS (Full analysis set) | Tak, wszyscy pacjenci, których dane były dostępne    | Tak        | Tak  | Tak<br>Analiza skuteczności: wszyscy pacjenci, którzy mieli co najmniej jedną wizytę kontrolną<br>Wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie | Tak  |
| Hipoteza        | bd                              | bd   | bd         | bd   | bd  | bd   |

## Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności racekadotrylu w leczeniu biegunki (GRADE)

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci – populacja leczonych ambulatoryjnie.

| Ocena jakości dowodów                     |                              |                  |                |                   |                   |                                       | Podsumowanie wyników            |            |                                      |                       |                       |
|---|------------------------------|------------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Liczba badań (rodzaj)                     | Ograniczenia metodyki        | Niespójność      | Bezpośredniość | Brak precyzji     | Błąd publikacji   | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Liczba zdarzeń/liczba pacjentów |            | Wyniki                               | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
|   |                              |                  |                |                   |                   |                                       | Interwencja                     | Komparator |                                      |                       |                       |
| Odsetek wyleczeń w ciągu 7 dni            |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 1 (RCT)                                   | Brak ograniczeń              | Nie dotyczy      | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 35/50                           | 30/53      | RR=1,24 (95%CI: 0,92; 1,67)          | krytyczna (7)         | ⊕⊕⊕○                  |
| Czas trwania biegunki (h)                 |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 4 (2 RCT i 2 badania kohortowe)           | Brak ograniczeń <sup>^</sup> | Bardzo istotna*  | Brak różnic    | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 325                             | 334        | MD=-41,86 (95%CI: -66,99; -16,74)    | krytyczna (8)         | ⊕○○○                  |
| Odsetek pacjentów z biegunką po 48 h      |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 1 (badanie kohortowe)                     | Brak ograniczeń              | Nie dotyczy      | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 28/70                           | 61/78      | RR=0,51 (95%CI: 0,38; 0,70), NNT=2,6 | krytyczna (7)         | ⊕○○○                  |
| Częstość hospitalizacji w pierwszej dobie |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 1 (badanie kohortowe)                     | Brak ograniczeń              | Nie dotyczy      | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 6/70                            | 21/78      | RR=0,32 (95%CI: 0,14; 0,74), NNT=5,5 | wysoka (6)            | ⊕○○○                  |
| Częstość hospitalizacji w drugiej dobie   |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 1 (badanie kohortowe)                     | Brak ograniczeń              | Nie dotyczy      | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 4/70                            | 28/78      | RR=0,16 (95%CI: 0,06; 0,43), NNT=3,3 | wysoka (6)            | ⊕○○○                  |
| Liczba stolców 2. dnia                    |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |
| 2 (RCT)                                   | Istotne                      | Bardzo istotna** | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 167                             | 165        | MD=-3,82 (95%CI: -5,87; -1,76)       | krytyczna (7)         | ⊕○○○                  |
| Liczba stolców biegunkowych 2. dnia       |                              |                  |                |                   |                   |                                       |                                 |            |                                      |                       |                       |

Hidrasec® (racekadotryl) w leczeniu biegunki u dzieci – analiza efektywności klinicznej

|  |                  |             |             |         |                 |      |        |        |                                      |               |      |
|--|------------------|-------------|-------------|---------|-----------------|------|--------|--------|--------------------------------------|---------------|------|
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń  | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwano | Brak | 92     | 92     | MD=-5,70 (95%CI: -6,35; -5,05)       | krytyczna (8) | ⊕⊕⊕○ |
| Odsetek chorych wymagających nawadniania dożylnego |                  |             |             |         |                 |      |        |        |                                      |               |      |
| 1 (badanie kohortowe)                              | Brak ograniczeń  | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwano | Brak | 35     | 37     | RR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,99), NNT=4,7 | wysoka (6)    | ⊕⊕○○ |
| Działania niepożądane łącznie                      |                  |             |             |         |                 |      |        |        |                                      |               |      |
| 2 (1 RCT i 1 badanie kohortowe)                    | Brak ograniczeń^ | Brak        | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwano | Brak | 22/164 | 19/172 | RR=1,22 (95%CI: 0,71; 2,10)          | krytyczna (7) | ⊕○○○ |
| Wzdęcia  |                  |             |             |         |                 |      |        |        |                                      |               |      |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń  | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwano | Brak | 4/92   | 3/92   | RR=1,33 (95%CI: 0,31; 5,79)          | wysoka (6)    | ⊕⊕⊕○ |
| Ból brzucha  |                  |             |             |         |                 |      |        |        |                                      |               |      |
| 2 (1 RCT i 1 badanie kohortowe)                    | Brak ograniczeń^ | Brak        | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwano | Brak | 3/162  | 2/92   | RR=1,45 (95%CI: 0,29; 7,16)          | krytyczna (7) | ⊕○○○ |

^Ze względu na fakt, że metaanalizowano wyniki z badań obserwacyjnych i RCT, wyjściową jakość dowodów oceniono jako niską (jak dla badań obserwacyjnych); \*I<sup>2</sup>=95%; \*\*I<sup>2</sup>=85%.

## Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa racekadotrylu w leczeniu biegunki u dzieci – populacja hospitalizowanych.

| Ocena jakości dowodów                                    |                       |             |                |                   |                   |                                       | Podsumowanie wyników            |            |   |                       |                       |
|--|-----------------------|-------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------|---|-----------------------|-----------------------|
| Liczba badań (rodzaj)                                    | Ograniczenia metodyki | Niespójność | Bezpośredniość | Brak precyzji     | Błąd publikacji   | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Liczba zdarzeń/liczba pacjentów |            | Wyniki                                  | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
|  |                       |             |                |                   |                   |                                       | Interwencja                     | Komparator |   |                       |                       |
| Odsetek wyleczeń w ciągu 5 dni                           |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń       | Nie dotyczy | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 57/68                           | 44/72      | RR=1,37<br>(95%CI: 1,11; 1,70), NNT=4,4 | krytyczna (7)         | ⊕⊕⊕○                  |
| Czas trwania biegunki (h)                                |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń       | Nie dotyczy | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 135                             | 135        | MD=-64,00<br>(95%CI: -66,29; -61,71)    | krytyczna (8)         | ⊕⊕⊕○                  |
| Masa stolców po 24 h (g/h)                               |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 1 (RCT)  | Istotne*              | Nie dotyczy | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 85                              | 82         | MD=-5,39<br>(95%CI: -10,06; -0,72)      | krytyczna (7)         | ⊕⊕○○                  |
| Masa stolców po 48 h (g/h)                               |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 1 (RCT)  | Istotne*              | Nie dotyczy | Brak różnic    | Istotny           | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 84                              | 82         | MD=-5,72<br>(95%CI: -9,96; -1,48)       | wysoka (6)            | ⊕⊕○○                  |
| Masa stolców 2. dnia                                     |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 2 (RCT)  | Istotne**             | Nie dotyczy | Brak różnic    | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 203                             | 202        | MD=-86,74<br>(95%CI: -93,14; -80,35)    | wysoka (6)            | ⊕⊕⊕○                  |
| Całkowita masa stolców (g/kg)                            |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |
| 2 (RCT)  | Istotne**             | Brak        | Brak różnic    | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak                                  | 203                             | 202        | MD=-221,79<br>(95%CI: -227,88; -215,71) | krytyczna (7)         | ⊕⊕⊕○                  |
| Ilość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 1. dniu |                       |             |                |                   |                   |                                       |                                 |            |   |                       |                       |

Hidrasec® (racekadotryl) w leczeniu biegunki u dzieci – analiza efektywności klinicznej

|  |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
|--|-----------------|-------------|-------------|---------|-------------------|------|--------|--------|---|---------------|------|
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 68     | 67     | MD=-219,00<br>(95%CI: -369,12; -68,88)      | wysoka (5)    | ⊕⊕⊕○ |
| Ilość doustnych płynów nawadniających przyjęta w 2. dniu |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 68     | 67     | MD=-226,00<br>(95%CI: -414,50; -37,50)      | wysoka (5)    | ⊕⊕⊕○ |
| Odsetek chorych wymagających nawadniania dożylnego       |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 8/135  | 18/135 | RR=0,44<br>(95%CI: 0,20; 0,99),<br>NNT=13,4 | wysoka (6)    | ⊕⊕⊕○ |
| Działania niepożądane łącznie                            |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 2 (RCT)  | Brak ograniczeń | Brak        | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 17/154 | 16/149 | RR=1,03<br>(95%CI: 0,54; 1,95)              | krytyczna (7) | ⊕⊕⊕○ |
| Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem  |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 2 (RCT)  | Brak ograniczeń | Brak        | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 5/154  | 1/149  | RR=3,56<br>(95%CI: 0,60; 21,27)             | krytyczna (8) | ⊕⊕⊕○ |
| Wymioty  |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 2 (RCT)  | Brak ograniczeń | Brak        | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 42/154 | 38/149 | RR=1,08<br>(95%CI: 0,79; 1,50)              | krytyczna (7) | ⊕⊕⊕○ |
| Wzdęcia  |                 |             |             |         |                   |      |        |        |   |               |      |
| 1 (RCT)  | Brak ograniczeń | Nie dotyczy | Brak różnic | Istotny | Nie zaobserwowano | Brak | 30/135 | 33/135 | RR=0,91<br>(95%CI: 0,59; 1,40)              | krytyczna (7) | ⊕⊕⊕○ |

\*w badaniu Cezard 2001 nie podano wartości SD, a do obliczeń wykorzystano wartości poziomu istotności statystycznej

## Aneks 10. Kryteria oceny według GRADE

| Waga punktu końcowego | Interpretacja   | Przedział punktowy |
|-----------------------|---|--------------------|
| krytyczna             | Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii              | 7-9                |
| wysoka                | Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii                 | 4-6                |
| niska                 | Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii | 1-3                |

| Jakość dowodów ogółem | Interpretacja   | Oznaczenie |
|-----------------------|---|------------|
| wysoka                | Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego  | ⊕⊕⊕⊕       |
| umiarkowana           | Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny | ⊕⊕⊕○       |
| niska                 | Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu                              | ⊕⊕○○       |
| bardzo niska          | Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu                                   | ⊕○○○       |

| Jakość badań |             |                              |                                 |
|--------------|-------------|------------------------------|---------------------------------|
| wysoka (RTC) | umiarkowana | niska (badania obserwacyjne) | bardzo niska (pozostałe dowody) |



| <b>Ograniczenia metodyki badań</b>       |                   |  |                             |
|--|-------------------|--|-----------------------------|
|  | Brak ograniczeń   | Istotne                                  | Bardzo istotne              |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | -1                                       | -2                          |
| <b>Niespójność</b>                       |                   |  |                             |
|  | Brak              | Istotna niespójność                      | Bardzo istotna niespójność  |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | -1                                       | -2                          |
| <b>Bezpośredniość</b>                    |                   |  |                             |
|  | Brak różnic       | Istotne różnice                          | Bardzo istotne różnice      |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | -1                                       | -2                          |
| <b>Brak precyzji oszacowania wyników</b> |                   |  |                             |
|  | Nie zaobserwowano | Istotny                                  | Bardzo istotny              |
| modyfikacja oceny jakości badań          | -                 | -1                                       | -2                          |
| <b>Błąd publikacji</b>                   |                   |  |                             |
|  | Nie zaobserwowano | Prawdopodobny                            | Bardzo prawdopodobny        |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | -1                                       | -2                          |
| <b>Dodatkowe czynniki</b>                |                   |  |                             |
| Efekt kumulacji wyników                  | Brak              | Duży                                     | Bardzo duży                 |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | +1                                       | +2                          |
| Efekt zakłócania wyników                 | Brak              | Zmniejsza efekt, $RR >> 1$ lub $RR << 1$ | Zwiększa efekt, $RR \sim 1$ |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 | +1                                       | +1                          |
| Efekt zależny od dawki                   | Brak              |  | Występuje                   |
| modyfikacja oceny jakości badań          | 0                 |  | +1                          |

## Aneks 11. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

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

## Aneks 12. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Jakość badań Alvarez Calatyud 2009 i Cojocarú 2002 została oceniona przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale*, w której ocenia się dobór pacjentów, wybór czynników zakłócających oraz ocenę efektów zdrowotnych (badania kohortowe) lub ekspozycji (badania kliniczno-kontrolne). Maksymalna możliwa do uzyskania ocena wynosiła 9 gwiazdek.

### Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji ★
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji ★
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisy
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ★
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ★
  - b. ustrukturyzowany wywiad ★
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a. tak ★
  - b. nie

### Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ★
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) ★

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- a. tak, niezależna ocena metodą ślepej próby ★
  - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ★
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ★
  - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak ★
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ★
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano

Każdą składową w części dotyczącej doboru pacjentów i ocenie efektów zdrowotnych ocenia się maksymalnie na 1 gwiazdkę. W części dotyczącej czynników zakłócających maksymalna ocena wynosi 2 gwiazdki.

## **Aneks 13. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA**

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania racekadotrylu.

## Aneks 14. Badanie Melendez Garcia 2007

W toku przeglądu referencji zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne w języku hiszpańskim, które nieznacznie wykraczało poza kryteria włączenia (Melendez Garcia JM, Rodriguez JT. Racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. Rev Facultad Med (Guatemala) 2007;4:25–8). W badaniu nie zdefiniowano dawkowania racekadotrylu, a grupa kontrolna leczona była kaolinem/pektyną. Z tego względu oraz ze względu na niedostateczną jakość graficzną kopii publikacji (m.in.: brak możliwości odczytania danych z tabeli), publikacja Melendez Garcia 2007 nie została włączona do przeglądu, a jedynie opisana w aneksie.

Badanie Melendez Garcia 2007 jest randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym bez zaślepienia. Jakość badania w skali Jadad oceniono na 1 punkt. Badanie przeprowadzono w różnych wioskach w Gwatemali. Autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat liczby i lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu. Populację pacjentów włączono do badania na podstawie predefiniowanych kryteriów. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej racekadotryl (n=25) lub do grupy kontrolnej otrzymującej kaolin/pektynę (n=25). Pacjenci w obu grupach przyjmowali doustne płyny nawadniające. W badaniu nie podano dawkowania racekadotrylu. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem wyjściowych danych demograficznych. W badaniu Melendez Garcia 2007 zakres wieku pacjentów wynosił 3-71 miesięcy. Obserwację zaplanowano na 5 dni. Punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: liczba stolców w ciągu pierwszej doby, liczba stolców w ciągu drugiej doby, bezpieczeństwo leczenia. W badaniu nie przedstawiono liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Średnia liczba stolców po 24 h oraz liczba stolców 2. dnia badania Melendez Garcia 2007 była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: odpowiednio MD=-3,40 (95%CI: -4,20; -2,60),  $p<0,0001$  i MD=-3,28 (95%CI: -3,76; -2,80),  $p<0,0001$ .

Średnia liczba stolców biegunkowych, raportowana w badaniu Melendez Garcia 2007 również była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą, niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-10,08 (95%CI: -11,05; -9,11),  $p<0,0001$ .

Tabela 31. Liczba stolców – badanie Melendez Garcia 2007.

| Badanie                             | Racekadotryl |         |      | DPN |         |      | MD<br>(95% CI)         | Wartość<br>p |
|-------------------------------------|--------------|---------|------|-----|---------|------|------------------------|--------------|
|                                     | N            | średnia | SD   | N   | średnia | SD   |                        |              |
| Liczba stolców po 24 h              |              |         |      |     |         |      |                        |              |
| Melendez Garcia 2007                | 25           | 5,48    | 1,39 | 25  | 8,88    | 1,48 | -3,40 (-4,20; -2,60)   | <0,0001      |
| Liczba stolców 2. dnia              |              |         |      |     |         |      |                        |              |
| Melendez Garcia 2007                | 25           | 3,04    | 0,89 | 25  | 6,32    | 0,85 | -3,28 (-3,76; -2,80)   | <0,0001      |
| Średnia liczba stolców biegunkowych |              |         |      |     |         |      |                        |              |
| Melendez Garcia 2007                | 25           | 8,88    | 1,94 | 25  | 18,96   | 1,54 | -10,08 (-11,05; -9,11) | <0,0001      |

Całkowita ilość przyjętego nawodnienia, raportowana w badaniu Melendez Garcia 2007 (leczenie ambulatoryjne), była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych racekadotrylem w skojarzeniu z terapią nawadniającą niż w grupie otrzymujących jedynie doustne nawodnienie: MD=-730,00 (95%CI: -843,89; -616,11), p<0,0001.

Tabela 32. Ilość przyjętych DPN – badanie Melendez Garcia 2007.

| Badanie                                | Racekadotryl |         |       | DPN |         |       | MD<br>(95% CI)             | Wartość<br>p |
|--|--------------|---------|-------|-----|---------|-------|----------------------------|--------------|
|  | N            | średnia | SD    | N   | średnia | SD    |                            |              |
| Całkowita ilość przyjętego nawodnienia |              |         |       |     |         |       |                            |              |
| Melendez Garcia 2007                   | 25           | 1140    | 162,7 | 25  | 1870    | 240,7 | -730,00 (-843,89; -616,11) | <0,0001      |

## Aneks 15. Zestawienie cen i sposobu finansowania doustnych płynów nawadniających

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa                          | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Zakres wskazań objętych refundacją                                  | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------|--|----------------------|---|--------------------------------|-----------------------------|---|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---|---|--------------------|------------------------------------|
| sole rehydracyjne | Gastrolit, proszek do sporządzania roztworu,   | 15 sasz.             | 5909990012312                                 | 2014-01-01                     | 2 lata                      | 9.0, Elektrolity do podawania doustnego | 6,65                | 6,98                | 9,57            | 9,57                         | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji |   | ryczałt            | 3,2                                |



## Spis tabel

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 1. Zachorowania na różne postaci zakażenia żołądkowo-jelitowego w Polsce – dane Państwowego Zakładu Higieny.....                         | 16  |
| Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit w populacji dzieci – dane NFZ (JGP P22).....    | 17  |
| Tabela 3. Liczba hospitalizacji z powodu infekcyjnych i nieinfekcyjnych zapaleń żołądka i jelit w populacji dorosłych – dane NFZ (JGP F47)..... | 18  |
| Tabela 4. Zestawienie wytycznych dotyczących poszczególnych terapii biegunki u dzieci.....  | 21  |
| Tabela 5. Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....  | 25  |
| Tabela 6. Wyniki dla trzech punktów końcowych w zależności od stopnia odwodnienia i obecności rotawirusa.....                                   | 42  |
| Tabela 7. Wyniki oparte na indywidualnych danych pacjentów – model predykcyjny.....   | 43  |
| Tabela 8. Masa stolców – leczenie szpitalne.....  | 50  |
| Tabela 9. Masa stolców – analiza wrażliwości.....   | 51  |
| Tabela 10. Liczba stolców – leczenie ambulatoryjne.....   | 52  |
| Tabela 11. Liczba stolców po 48 h – badanie Cojocar 2002.....   | 53  |
| Tabela 12. Czas trwania biegunki (godziny).....   | 54  |
| Tabela 13. Czas trwania biegunki (godziny) – analiza wrażliwości.....   | 55  |
| Tabela 14. Czas trwania biegunki (godziny) – badania Cojocar 2002 i Santos 2009.....  | 56  |
| Tabela 15. Odsetek wyleczeń.....  | 57  |
| Tabela 16. Częstość hospitalizacji.....   | 58  |
| Tabela 17. Objętość przyjętych DPN (ml).....  | 59  |
| Tabela 18. Konieczność nawadniania dożylnego.....   | 59  |
| Tabela 19. Konieczność nawadniania dożylnego – badania Cojocar 2002.....  | 60  |
| Tabela 20. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane łącznie.....   | 61  |
| Tabela 21. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane łącznie w badaniu Santos 2009.....   | 62  |
| Tabela 22. Bezpieczeństwo leczenia – działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.....   | 62  |
| Tabela 23. Bezpieczeństwo leczenia – wymioty.....   | 64  |
| Tabela 24. Bezpieczeństwo leczenia – wzdęcia.....   | 65  |
| Tabela 25. Bezpieczeństwo leczenia – ból brzucha.....   | 66  |
| Tabela 26. Bezpieczeństwo leczenia – pozostałe działania niepożądane.....   | 66  |
| Tabela 27. Etiologia biegunki w badaniach włączonych do przeglądu.....  | 72  |
| Tabela 28. Strategia przeszukiwania <i>The Cochrane Library</i> , 09.09.2013.....   | 75  |
| Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier), 09.09.2013.....   | 75  |
| Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 09.09.2013.....  | 75  |
| Tabela 31. Liczba stolców – badanie Melendez Garcia 2007.....   | 103 |
| Tabela 32. Ilość przyjętych DPN – badanie Melendez Garcia 2007.....   | 103 |

## Spis rycin

|   |    |
|---|----|
| Rycina 1. Masa stolców – metaanaliza.....   | 50 |
| Rycina 2. Masa stolców – analiza wrażliwości (metaanaliza).....   | 51 |
| Rycina 3. Liczba stolców 2. dnia – metaanaliza (random model).....  | 53 |
| Rycina 4. Czas trwania biegunki (godziny) – metaanaliza (random model).....   | 55 |
| Rycina 5. Czas trwania biegunki (godziny) – analiza wrażliwości (metaanaliza, random model).....                    | 56 |
| Rycina 6. Czas trwania biegunki w badaniach Cojocarú 2002 i Santos 2009 (godziny) – metaanaliza (random model)..... | 57 |
| Rycina 7. Konieczność nawadniania dożylnego – metaanaliza.....  | 60 |
| Rycina 8. Działania niepożądane łącznie – metaanaliza.....  | 61 |
| Rycina 9. Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – metaanaliza.....                                | 63 |
| Rycina 10. Wymioty – metaanaliza.....   | 64 |
| Rycina 11. Wzdęcia – metaanaliza.....   | 65 |
| Rycina 12. Ból brzucha – metaanaliza.....   | 66 |

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Baqui AH, Black RE, Yunus M, Hoque AR, Chowdhury HR, Sack RB. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. *Int J Epidemiol.* 1991 Dec;20(4):1057-63.

<sup>2</sup> Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, Szajewska H; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:S81-122.

<sup>3</sup> WHO. Diarrhoeal disease Fact sheet N°330. August 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html>

<sup>4</sup> Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Inga Adamska. Ostra biegunka u dzieci - najnowsze wytyczne. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 431–438.

<sup>5</sup> Korycka M. Epidemiologia zakażeń wirusowych u dzieci. *Przegl Epidemiol* 2001; 55: 275-279.

<sup>6</sup> Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, Jha P, Campbell H, Walker CF, Cibulskis R, Eisele T, Liu L, Mathers C; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010 Jun 5;375(9730):1969-87.

<sup>7</sup> Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(5): 565-572.

<sup>8</sup> Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane stan w dniu 29.02.2012 r. Warszawa 2012.

<sup>9</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rota&searchType=ti&taxonomyPath=Body+processes.Immune+system+processes.Immune+System+Processes&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=rota&searchType=ti&taxonomyPath=Body+processes.Immune+system+processes.Immune+System+Processes&treeNumber=&searchGenericType=generics)

- <sup>10</sup> Vesikari T. Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:v-vi.
- <sup>11</sup> Guarino A, Albano F i wsp. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 46, Suppl. 2, S81–S122, 2008.
- <sup>12</sup> Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, April 2009.
- <sup>13</sup> Wytyczne WGO dostępne na stronie WWW (dostęp 23.04.2013): [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea\\_long\\_FINAL\\_120604.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Acute%20Diarrhea_long_FINAL_120604.pdf)
- <sup>14</sup> M. Piescik-Lech, R. Shamir, A. Guarino, H. Szajewska. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
- <sup>15</sup> <http://www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/ESNM12.jsp>.
- <sup>16</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Hidrasec 10 mg. [stan na 01/03/2013].
- <sup>17</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Hidrasec 30 mg. [stan na 01/03/2013].
- <sup>18</sup> Li ST, Grossman D, Cummings P. Loperamide Therapy for Acute Diarrhea in Children: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 4(3): e98, 2007.
- <sup>19</sup> Hartling L., Bellemare S., Wiebe N., Russell K., Klassen T.P., Craig W. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD004390.
- <sup>20</sup> Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Vol. 46, Suppl. 2, May 2008.
- <sup>21</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17 (1):1-12.