



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Colecalciferolum
we wskazaniu:
przewlekła choroba nerek

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.422.1.38.2024
(aneks do opracowania nr OT.4321.11.2021)

Data ukończenia: 11.09.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

25(OH)D	Kalcyfediol
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	Fosfataza alkaliczna ang. <i>alkaline phosphatase</i>
Ang	Angioproteina
AUC	Obszar pod krzywą ang. <i>area under curve</i>
BAP	Fosfataza alkaliczna kości ang. <i>bone alkaline phosphatase</i>
bPP	Ciśnienie tętna ramiennego ang. <i>brachial pulse pressure</i>
bSBP	Ogólnoustrojowe ciśnienie krwi w ramieniu ang. <i>brachial systolic blood pressure</i>
Ca	Wapń ang. <i>calcium</i>
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	Przewlekła choroba nerek ang. <i>chronic kidney disease</i>
CI	Przedział ufności ang. <i>confidence level</i>
cSBP	Centralne ogólnoustrojowe ciśnienie krwi ang. <i>central pulse pressure</i>
CTX	Teloptyd C ang. <i>C terminal telopeptide</i>
eGFR	Oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>
ESPN	ang. <i>European Society for Paediatric Nephrology</i>
FGF23	Czynnik wzrostu fibroblastów 23 ang. <i>fibroblast growth factor 23</i>
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
iFGF23	Nienaruszony czynnik wzrostu fibroblastów 23 ang. <i>intact fibroblast growth factor 23</i>
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IU	Jednostki międzynarodowe ang. <i>international unit</i>
K-DOQI	ang. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MBD	Zaburzenia mineralne i kostne ang. <i>mineral and bone disorders</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND-CKD	Niedializowana przewlekła niewydolnością nerek ang. <i>non-dialysis chronic kidney disease</i>
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i>
P	Fosfor ang. <i>phosphorus</i>
PChN	Przewlekła choroba nerek
PGIMER	Postgraduate Institute of Medical Education and Research
PINP	Peptyd końcowy prokolagenu IN ang. <i>procollagen I N terminal peptide</i>
PO	Poziom odpłatności
PTH	Parathormon
Pv_{c-f}	Prędkość fali tętna tętnicy szyjnej i udowej ang. <i>carotid-femoral pulse velocity</i>

Pv_{c-fi}	Wskaźnik prędkości fali tętna tętnicy szyjnej i udowej ang. <i>carotid-femoral pulse wave velocity index</i>
RAS	Układ renina-angiotensyna ang. <i>renin-angiotensin system</i>
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SEN	ang. <i>Spanish Society of Nephrology</i>
SWLICB	ang. <i>South West London Integrated Care Board</i>
TIER-2	Receptor kinazy tyrozynowej-2 ang. <i>tyrosine kinase receptor-2</i>
TRAP	Fosfataza kwaśna oporna na winian 5b ang. <i>tartarate-resistant acid phosphatase 5b</i>
TRIP	ang. <i>Turning Research into Practice</i>
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w porcji moczu ang. <i>urinary albumin-to-creatinine ratio</i>
UCZ	Urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyń-A ang. <i>vascular endothelial growth factor-A</i>
VEGFR	Receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Rekomendacje kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	10
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
4.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	10
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	11
4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	21
5. Źródła.....	22
6. Załączniki.....	23
6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	23
6.2. Strategie wyszukiwania publikacji	23
6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji.....	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT
i znak pisma zlecającego

06.02.2024
PLR2.4506.13.2023.2.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

colecalfiferolum – przewlekła choroba nerek

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- colecalfiferolum
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 930) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr: OT.4221.11.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano Opinię Rady Przejrzystości nr 148/2021 (z dnia 18 października 2021 r.) w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną coledalciferolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w której Rada Przejrzystości uznała za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną coledalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w rozdziale 6.1.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

3. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej, opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania (Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Polskie Towarzystwo Urologiczne, European Renal Association, European Association of Urology, American Society of Nephrology).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease, CKD, chronic renal disease).

W ramach powyższego wyszukiwania odnaleziono wytyczne organizacji europejskich przedstawionych w poniższych tabelach.

Tabela 1. Przegląd wytycznych dot. zastosowania cholekalcyferolu w przewlekłej chorobie nerek

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych									
<p>NHS 2023 (Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: <u>Zalecenia w zakresie leczenia objawów przewlekłej choroby nerek (PChN)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku osób, u których doszło do ciężkiego uszkodzenia nerek, może dochodzić do akumulacji fosforanów z uwagi na ograniczoną zdolność tego organu do ich wydalania. Efektem tego mogą być zaburzenia gospodarki wapniowej, a co za tym idzie – może to doprowadzić do ogólnego osłabienia kości. • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, stwierdza się także niekiedy obniżony poziom witaminy D, która jest niezbędna w procesie budowy kości. W efekcie, jeśli u pacjenta stwierdza się niskie stężenia witaminy D, możliwe jest zastosowanie odpowiedniej suplementacji w formie cholekalcyferolu lub ergokalcyferolu w celu zwiększenia poziomu tej witaminy. 									
<p>ESPN 2023 (Europa)</p>	<p>Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: <u>Zapobieganie i leczenie zaburzeń mineralnych i kości (MBD, ang. <i>mineral and bone disorders</i>) u dzieci z CKD.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekspertki sugerują podawanie od urodzenia suplementów witaminy D wszystkim noworodkom, włącznie z wcześniakami, chorującymi na CKD (poziom dowodów C, umiarkowana rekomendacja). • Zaleca się aby stężenie 25(OH)D w surowicy było utrzymywane w zakresie 75-120 nmol/L (poziom dowodów D, słaba rekomendacja). • Zaleca się doustne podawanie naturalnej witaminy D, jak i jej aktywnych pochodnych oraz unikanie rurek nosowo gardłowych i gastrostromijnych (poziom dowodów X*, silna rekomendacja). <p>*sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych i wyraźnie przewyższają korzyści lub szkody.</p> <p>Tabela 2. Matryca ocen American Academy of Pediatrics</p> <table border="1" data-bbox="411 1697 1444 2040"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1697 890 1760">Łączna jakość dowodów</th> <th data-bbox="890 1697 1166 1760">Przewaga korzyści lub szkód</th> <th data-bbox="1166 1697 1444 1760">Zrównoważone korzyści i szkody</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1760 890 1928"> <p>Poziom A Interwencja: dobrze zaprojektowane i prowadzone badanie kliniczne, metaanaliza na właściwej populacji. Diagnoza: niezależny złoty standard odpowiedniej populacji.</p> </td> <td data-bbox="890 1760 1166 1928"> <p>Mocna rekomendacja</p> </td> <td data-bbox="1166 1760 1444 1928"> <p>Słaba rekomendacja (bazująca na zrównoważonych korzyściach i szkodach)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1928 890 2040"> <p>Poziom B Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych.</p> </td> <td data-bbox="890 1928 1166 2040"> <p>Umiarkowana rekomendacja</p> </td> <td data-bbox="1166 1928 1444 2040"></td> </tr> </tbody> </table>	Łączna jakość dowodów	Przewaga korzyści lub szkód	Zrównoważone korzyści i szkody	<p>Poziom A Interwencja: dobrze zaprojektowane i prowadzone badanie kliniczne, metaanaliza na właściwej populacji. Diagnoza: niezależny złoty standard odpowiedniej populacji.</p>	<p>Mocna rekomendacja</p>	<p>Słaba rekomendacja (bazująca na zrównoważonych korzyściach i szkodach)</p>	<p>Poziom B Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych.</p>	<p>Umiarkowana rekomendacja</p>	
Łączna jakość dowodów	Przewaga korzyści lub szkód	Zrównoważone korzyści i szkody								
<p>Poziom A Interwencja: dobrze zaprojektowane i prowadzone badanie kliniczne, metaanaliza na właściwej populacji. Diagnoza: niezależny złoty standard odpowiedniej populacji.</p>	<p>Mocna rekomendacja</p>	<p>Słaba rekomendacja (bazująca na zrównoważonych korzyściach i szkodach)</p>								
<p>Poziom B Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewielkimi ograniczeniami; spójne wyniki z wielu badań obserwacyjnych.</p>	<p>Umiarkowana rekomendacja</p>									

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych		
	Poziom C Jedno lub kilka badań obserwacyjnych lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami.	Umiarkowana rekomendacja	
	Poziom D Opinie eksperckie, opis przypadków, wnioskowanie na podstawie pierwszych zasad.	Umiarkowana lub słaba rekomendacja (bazująca na dowodach niskiej jakości)	Nie można udzielić żadnych rekomendacji
	Poziom X Wyjątkowa sytuacja, w której nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a przeważa korzyść lub szkoda.	Mocna lub umiarkowana rekomendacja	-
SWLICB 2023 (Wielka Brytania)	Metodologia: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów. Rekomendacje: <u>Zalecenia dla osób ze stwierdzonym PChN</u> <ul style="list-style-type: none"> • U niektórych pacjentów ze stwierdzoną PChN mogą także wystąpić objawy osteodystrofii nerkowej, w związku z tym pacjenci ci będą wymagali dokładniejszego monitorowania biochemii kości. • Jeśli u osób z PChN w stopniu zaawansowania między 3B a 4 stwierdzono niski poziom witaminy D, przy jednoczesnym normalnym stężeniu fosforanów w osoczu, ale podwyższonej wartości parathormonu (<2 wyższy od górnej laboratoryjnej granicy), zaleca się podanie cholekalcyferolu, w dawce 800-2000 jednostek na dzień. • W przypadku pacjentów z PChN, nie zaleca się suplementacji wapnia. Zamiast tego należy skoncentrować się na podawaniu cholekalcyferolu. 		
SEN 2021 (Hiszpania)	Metodologia: przegląd systematyczny. Rekomendacje: <u>Zalecenia dla osób ze stwierdzonym PChN</u> <ul style="list-style-type: none"> • Szczególnie istotne jest stałe uzupełnianie witaminy D przy leczeniu osteoporozy u pacjentów ze stwierdzoną przewlekłą chorobą nerek. Działanie to pozwoli zwiększyć skuteczność leczenia oraz uniknąć niepożądanych skutków ubocznych jak hipokalcemia. • Do tej pory nie postawiono jednoznacznego zalecenia, w ramach którego wskazywano by na zasadność suplementacji witaminy D (w postaci cholekalcyferolu lub ergokalcyferolu) lub kalcydolu/kalcyfediolu w populacji ogólnej lub u pacjentów z PChN (w szczególności wśród osób z zaawansowaną chorobą). Zalecenie to odnosi się docelowo do PChN w pierwszym stopniu zaawansowania. • W przypadku stopni zaawansowania 2-5 PChN, zalecenia pozostają te same. Organizacja zaleca stałe monitorowanie poziomu 25(OH)D₃ aby zapewnić jego odpowiednie poziomy po podaniu cholekalcyferolu lub kalcyfediolu, o ile jest to zasadne. 		

W odnalezionych wytycznych podkreśla się fakt, że u osób z przewlekłą chorobą nerek dochodzi do zaburzenia gospodarki wapniowej oraz stwierdza się obniżony poziom witaminy D, która jest niezbędna w procesie odbudowy kości. W efekcie, w przypadku obniżonego poziomu witaminy D, wszystkie towarzystwa zalecają jej suplementację w formie **cholekalcyferolu**.

W wytycznych uwzględnionych we wcześniejszym opracowaniu (OT.4221.11.2021), jedno z towarzystw odniosło się bezpośrednio do **cholakalcyferolu**, wskazując na potrzebę suplementacji witaminy D w tej postaci w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i jednoczesnym niedoborem witaminy D. W związku z tym informacje zawarte w niniejszym raporcie są zbieżne z rekomendacjami z poprzedniego opracowania.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających cholekalcyferol w analizowanych wskazaniach.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.08.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto rok 2021, tj. wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.14.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszej analizy:

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Cholecalciferol	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	Nie określono
Punkty końcowe	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Typ badań	Przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (z metaanalizą lub bez), randomizowane badania kliniczne, jednoramienne badania obserwacyjne, opisy przypadków	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki czy mechanizmu działania.
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w języku innym niż polski lub angielski

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 6.2 do niniejszego opracowania.

4.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego raportu włączono badania (1 wtórne i 6 pierwotnych), dotyczące terapii cholecalciferolem w przewlekłej chorobie nerek:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (14 RCT) Bover 2021, oceniający skuteczność suplementacji witaminy D w celu aktywnego obniżenia parathormonu i podniesienia poziomu witaminy D u pacjentów z niedializowaną przewlekłą niewydolnością nerek;
- 1 badanie RCT Kamboj 2023, badające wpływ suplementacji cholekalcyferolem na poziom hepcydyny w surowicy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3 i 4 stadium;
- 1 analiza post hoc wielośrodkowego RCT Kamath 2022, mająca na celu ocenę wpływu intensywnej suplementacji cholekalcyferolem na profil biomarkerów kostnych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek;
- 1 podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną Kaur 2022, określające wpływ stosowania cholekalcyferolu na zmianę parametrów laboratoryjnych istotnych w przebiegu PChN;
- 1 badanie RCT Krummel 2022 badające wpływ suplementacji cholecalciferolu na albuminurię i układ renina–angiotensyna–aldosteron u pacjentów ze stabilną przewlekłą chorobą nerek;
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne Martin-Romero 2022, określające wpływ stosowania cholekalcyferolu na czynność tętnic, kluczowe parametry laboratoryjne oraz poziom stężenia witaminy D wśród pacjentów ze stwierdzoną PChN ze współtowarzyszącą resztkową albuminurią;
- 1 badanie randomizowane w układzie naprzemiennym Sawires 2021 porównujące suplementację cholekalcyferolem i alfakalcydołem na poziomy wapnia, fosforu, PTH i ALP u niedializowanych dzieci chorych na przewlekłą chorobę nerek.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
Badania wtórne			
<p>Bover 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Zbadanie skuteczności suplementacji witaminy D w celu aktywnego obniżenia parathormonu (PTH) i podniesienia poziomu witaminy D u pacjentów z niedializowaną przewlekłą niewydolnością nerek (ND-CKD) z podwyższonym poziomem PTH.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny z metaanalizą 14 RCT.</p> <p>Populacja: Pacjenci dorośli z udokumentowaną niedializowaną przewlekłą niewydolnością nerek (N=974).</p> <p>Interwencja: Pomiar efektu jako zmiany wartości bezwzględnych biomarkerów PTH i 25(OH)D przed i po suplementacji ergokalcyferolu lub cholekalcyferolu ograniczone do pacjentów, którzy otrzymali witaminę D (bez porównania z grupą kontrolną) oraz jako zmiany poziomów biomarkerów w porównaniu z grupami kontrolnymi obejmującymi pacjentów otrzymujących placebo lub nieleczonych witaminą D. Przybliżona średnia dawka ergokalcyferolu lub cholekalcyferolu wynosiła 41 807 IU/tydzień.</p>	<p>Wyniki: <u>Zmiana poziomu PTH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku oszacowania różnicy od punktu początkowego do końca okresu obserwacji badań w ramionach suplementujących cholekalcyferol, skumulowana różnica w stężeniu PTH wyniosła -12,84 pg/ml [95%CI: (-16,3; -4,7)] w modelu efektów stałych i -16,88 pg/ml (95%CI: (-21,5; -4,1)) w modelu efektów losowych. W porównaniu suplementacji cholekalcyferolu z placebo/brakiem leczenia, skumulowana różnica w PTH wyniosła: -55,69 pg/ml [95%CI: (-78,27; -33,10)] w modelu efektów stałych i -62,97 pg/ml [95%CI: (-105,89; -20,05)] w modelu efektów losowych. <p><u>Zmiana poziomu 25(OH)D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Łączny wzrost stężenia 25(OH)D w ramionach badań suplementujących cholekalcyferol wyniósł 21,70 ng/ml [95%CI: (20,29; 23,12)] w modelu o stałych efektach i 27,37 ng/ml [95%CI: (19,08; 35,67)] w modelu o losowych efektach. Połączone zmiany stężenia 25(OH)D w porównaniu do suplementacji cholekalcyferolu z placebo/bez leczenia wyniosły 26,89 ng/ml [95%CI: 24,43; 29,36)] w modelu efektów stałych i 27,99 ng/ml [95%CI: (17,48; 38,49)] w modelu efektów losowych. <p><u>Zmiana poziomu wapnia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Suplementacja cholekalcyferolu znacząco zwiększyła poziom wapnia w porównaniu z placebo/brakiem leczenia o 0,23 mg/dl [95%CI: (0,12; 0,34)] w przypadku modelu efektów stałych i 0,24 mg/dl [95%CI: (0,06; 	<p style="text-align: center;">-</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>0,42)] w przypadku modelu efektów losowych.</p> <p><u>Zmiana poziomu fosforanów lub FGF23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W porównaniu z placebo/brakiem leczenia nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu suplementacji cholekalcyferolu na poziom fosforanów lub FGF23. <p>Wniosek autorów: Wyniki sugerują, że suplementacja witaminy D u pacjentów z ND-CKD jest prawdopodobnie przydatna w podnoszeniu niskich poziomów 25(OH)D. Jednak wzrost poziomów 25(OH)D często nie jest wystarczająco duży, aby wywołać efekty obniżające poziom PTH i znacząco zmniejszyć poziom PTH u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc.</p>	
Badania pierwotne			
<p>Kamboj 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Publikacja finansowana ze środków Wydziału Biotechnologii, Ministerstwa Nauki i Technologii Indii w postaci grantu naukowego.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Jeden z autorów otrzymywał granty badawcze od Baxter, GSK, AstraZeneca oraz otrzymywał wynagrodzenie z zasiadania w radzie doradczej od Baxter Healthcare. Inni autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p>	<p>Cel badania: Zbadanie wpływu suplementacji witaminą D (cholekalcyferolem) na poziom hepcydyny w surowicy u osób z niedoborem witaminy D, chorych na CKD (3-4 stopień zaawansowania), nie-cukrzyków.</p> <p>Typ badania: Badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Populacja: Pacjenci dorośli obu płci w wieku 18-70 lat, bez cukrzycy, ze stabilną przewlekłą chorobą nerek o stopniu zaawansowania 3-4 i stwierdzonym niedoborem witaminy D, stężenie w surowicy 25(OH)D ≤20 ng/ml (n=120).</p> <p>Interwencja: Podanie doustnie cholekalcyferolu (300 000 IU) lub placebo na początku badania i w 8 tygodniu, a następnie porównanie wyników badań krwi przed i po interwencji (w 16 tygodniu badania). Badanie było przeprowadzone na zamrożonych próbkach krwi pobranych od uczestników innego badania.</p>	<p>Wyniki: <u>Zmiana poziomu 25(OH)D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poziomy 25(OH)D w obu grupach były podobne (P=0,88) na początku badania. W grupie eksperymentalnej zmiana średniego stężenia 25(OH)D wyniosła 24,91 ng/ml [95%CI: (21,77; 28,06), P<0,001]. W grupie placebo zmiana była nieistotna statystycznie: 1,51 ng/ml [95% CI: (-0,46; 3,48), P=0,131]. <p><u>Zmiana poziomu hepcydyny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poziomy wyjściowe hepcydyny w obu grupach były podobne (mediana [IQR]: 33,6 (8,6–77,8) ng/ml vs 24,6 (9,3–70,7) ng/ml, P=0,903). Po 16 tygodniach nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami – różnica średniej zmiany między grupami wyniosła 2,71 ng/ml [95% CI: (-17,06; 11,64), p=0,709]; grupa kontrolna mediana [IQR]: 41,5 (10,9–75,0) ng/ml vs grupa badawcza mediana [IQR]: 34,8 (12,3–63,75) ng/ml, p=0,703. 	<p>–</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p><u>Zmiana poziomu hemoglobiny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom hemoglobiny w obu grupach na początku był podobny ($p=0,947$) i nie zmienił się w żadnej z grup po 16 tygodniach: średnia zmiana między grupami wyniosła 0,21 mg/dl [95% CI: (-0,22; 0,63) $p=0,340$]. <p>Wniosek autorów: Badanie nie wykazało wpływu podania wysokich dawek cholekalcyferolu na poziom hepcydyny w surowicy. W innych badaniach z użyciem cholekalcyferolu również nie zaobserwowano podobnego wpływu, jednak w jednym z badań, w którym użyto aktywnej formy witaminy D kalcytriolu zaobserwowano znaczący wpływ na poziom hepcydyny. Autorzy uważają, że może być kilka możliwych powodów takiego wyniku np. podawana forma i dawka witaminy D oraz rodzaj grupy badanej. W swoich badaniach uwzględnili pacjentów z 3 i 4 stadium CKD, u których czynniki takie jak obniżony GFR, leczenie żelazem i przewlekłe zapalenie mogły znacząco wpływać na poziom krążącej hepcydyny i ukryć wpływ suplementacji cholekalcyferolem.</p>	
<p>Kamath 2022 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR) <u>Konflikt interesów:</u> Zgłoszono brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel badania: Ocena wpływu trzech różnych schematów suplementacji cholekalcyferolem na profil biomarkerów kostnych oraz określenie zmian w stosunku do markerów tworzenia i resorpcji kości przy suplementacji 25(OH)D.</p> <p>Typ badania: Analiza post hoc wielośrodkowego RCT.</p> <p>Populacja: Dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 2–4 z niedoborem witaminy D (25-hydroksywitamina D (25(OH)D) < 30 ng/ml) (N=65).</p> <p>Interwencja: Otrzymywanie równoważnej dawki doustnego cholekalcyferolu wynoszącej 300 000 IU w ciągu 3 miesięcy (intensywna terapia), podawanej 3 grupom pacjentów w schemacie 3000 IU dziennie (n=24), 25 000 IU tygodniowo (n=19) lub 100 000 IU miesięcznie (n=22) (grupy zrandomizowane). Analizowano obecność i poziom markerów tworzenia kości (fosfataza alkaliczna kości (BAP), peptyd końcowy prokolagenu IN (PINP), resorpcji kości (fosfataza kwaśna oporna na winian 5b (TRAP), telopeptyd C (CTX) oraz</p>	<p>Wyniki: <u>Porównanie biomarkerów kostnych pomiędzy punktem wyjściowym a 3-miesięczną intensywną terapią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Po 3 miesiącach intensywnej terapii nastąpił znaczący wzrost wskaźnika BAP/TRAP z 37,3 [95%CI: (15,9; 80,9)] do 38,1 [95%CI: (19,6, 99,1); $p=0,04$], co sugeruje zwiększone tworzenie kości po uzupełnieniu cholekalcyferolu. Poziomy FGF23 i klotho wzrosły po suplementacji cholekalcyferolem (odpowiednio $p = 0,004$ i $p = 0,002$), chociaż stosunek iFGF23/klotho nie zmienił się. Zmiana poziomów innych biomarkerów tworzenia kości, resorpcji lub markerów osteocytowych w różnych ramionach nie była istotna statystycznie. <p>Wnioski autorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niniejsza analiza post hoc badania RCT wykazała, że codzienne, tygodniowe i miesięczne schematy intensywnej terapii 	

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>markery osteocytów (nienaruszony czynnik wzrostu fibroblastów 23 (iFGF23), sklerostyna) i rozpuszczalny klotho.</p> <p>Pomiary ww. parametrów wykonywano na początku badania i po 3 miesiącach intensywnej terapii zastępczej.</p>	<p>niedoboru witaminy D miały porównywalne efekty na markery tworzenia kości, resorpcji kości i markery osteocytów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzono znaczący wzrost iFGF23, poziomów klotho w surowicy i stosunku BAP/TRAP wraz z suplementacją. • Potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia odpowiedzi biomarkerów kostnych na podtrzymującą terapię cholekalcyferolem i korelacji biomarkerów kostnych z histomorfometrią. 	
<p>Kaur 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Department of Biotechnology, Government of India. Indian Council of Medical Research, New Delhi</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano złożony konflikt interesów wynikających z uzyskania przez poszczególnych autorów honorarium za prowadzenie badań (GSK, Bayern, AstraZeneca).</i></p>	<p>Cel badania: Ocena skuteczności suplementacji witaminy D z wykorzystaniem cholekalcyferolu u osób bez cukrzycy z niedoborem tej witaminy wynikającej z PChN w stadium 3-4. Efektywność interwencji określono na drodze pomiaru stężenia poszczególnych markerów angiogennych w surowicy krwi.</p> <p>Typ badania: Podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną.</p> <p>Populacja: Badanie przeprowadzono w Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER) w Indiach. Populację docelową badania stanowiły osoby między 18 a 70 r.ż. z PChN w stadium 3-4 bez potwierdzonej obecności cukrzycy. Dodatkowym kryterium było występowanie u nich stężenia 25(OH)D w surowicy krwi ≤ 20 ng/ml (N=120).</p> <p>Randomizacji (1:1) do badania dokonano z wykorzystaniem tabeli liczb losowych Bernoulli.</p> <p>Interwencja: Osoby przypisane do grupy badanej otrzymały cholekalcyferol w dawce 300 000 IU. Komparatorem było placebo. Efekty zastosowania interwencji i kontroli zaprezentowano po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p>	<p>Wyniki <u>Wpływ cholekalcyferolu na wartości poszczególnych markerów laboratoryjnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach badania przedstawiono wstępne wartości poszczególnych markerów przed wdrożeniem interwencji: <ul style="list-style-type: none"> ○ 25(OH)D – 14,48 (9,34-17,08) ng/ml; ○ 1,25 (OH)₂D – 18,13 (11,58-23,69) pg/ml; ○ Angioproteina 1 – 5,73 (1,62-10,44) ng/ml; ○ Angioproteina 2 – 1,52 (0,9-2,39) ng/ml; ○ VEGF (ang. vascular endothelial growth factor-A; czynnik wzrostu śródbłonna naczyń-A) – 61,10 (26,57-87,42) pg/ml; ○ VEGFR (ang. vascular endothelial growth factor receptor; receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego) – 387 (335-515) pg/ml; ○ TIER-2 (ang. tyrosine kinase receptor-2; receptor kinazy tyrozynowej-2) – 20,86 (15,08-27,08) ng/ml; ○ wskaźnik Ang-1/Ang-2 – 3,20 (1,01-8,68). • Po zastosowaniu interwencji przeprowadzono pomiary biochemiczne w celu określenia różnicy między tymi parametrami po 16 tygodniach od zrealizowania interwencji. Poniżej przedstawiono średnią zmianę wartości poszczególnych parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ○ 25(OH)D – 24,91 ng/ml [95%CI: (21,77; 28,06); p<0,001]; 	<p>–</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 1,25(OH)₂D – 15,46 pg/ml [95%CI: (5,42; 25,5); p<0,001]; ○ Angioproteina 1 – 1,36 ng/ml [95%CI: (-2,39; 5,11); p=0,28]; ○ Angioproteina 2 – -0,73 ng/ml [95%CI: (-1,25; -0,2); p=0,002]; ○ VEGF – 20,77 pg/ml [95%CI: (-46,68; 88,24); p=0,335]; ○ VEGFR – -69,77 pg/ml [95%CI: (-142,74; 3,2); p=0,061]; ○ TIER-2 – 3,7 ng/ml [95%CI: (-1,95; 9,36); p=0,427]; ○ wskaźnik Ang-1/Ang-2 – 2,19 [95%CI: (2,30; 6,68); p=0,049]. <ul style="list-style-type: none"> • Istotną statystycznie zmianę w wartości markerów po stosowaniu cholekalcyferol (16 tygodni) stwierdzono jedynie w przypadku wartości 25(OH)D (p<0,001), 1,25 (OH)₂D (p<0,001) oraz Angioproteiny 2 (p=0,002). W przypadku pozostałych markerów uzyskane zmiany w wartości nie były istotne statycznie. Podobną sytuację zaobserwowano także w zakresie porównania między interwencją a komparatorem. Istotne statycznie różnice między uzyskanymi w grupach uzyskano w przypadku wartości 25(OH)D (różnica między grupą badaną a kontrolną wyniosła 23,40 ng/ml [95%CI: (19,40; 27,06); p<0,001] oraz 1,25(OH)₂D (różnica między grupą badaną a kontrolną wyniosła 14,98 ng/ml [95%CI: (4,48; 27,18); p=0,001]). <p>Wniosek autorów: dostępne dane sugerują zmianę w wartości Angioprotein 1, Angioprotein 2 i wskaźniku Ang-1/Ang-2 po zastosowaniu dużej dawki cholekalcyferolu u pacjentów z PChN bez cukrzycy. Dane sugerują także zmianę w zakresie stężenia poszczególnych markerów angiogennych, choć wymaga to dalszych badań w celu potwierdzenia tej zależności.</p>	
<p>Krummel 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Nie otrzymano wsparcia finansowego.</i></p>	<p>Cel badania: Zbadanie wpływu natywnej witaminy D na albuminurię i układ renina–angiotensyna–aldosteron w kohorcie pacjentów ze stabilną przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Typ badania:</p>	<p>Wyniki: <u>Wskaźnik albumina/kreatynina w porcji moczu (urinary albumin-to-creatinine ratio – UACR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W pierwotnej analizie skuteczności procentowa zmiana średniej geometrycznej 	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie otrzymującej cholekalcyferol nie odnotowano epizodu wysokiego stężenia wapnia w osoczu (zdefiniowanego jako stężenie ≥2,60 mmol/l) w 31. dniu.

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Populacja: Pacjenci (N=31) ze stabilną przewlekłą chorobą nerek z albuminurią i maksymalną tolerowaną blokadą układu renina-angiotensyna (RAS).</p> <p>Interwencja: Suplementacja wysokimi dawkami (cholekalcyferol 100 000 UI na 10 dni przez 1 miesiąc, n=21) i niskimi dawkami (ergokalcyferol 400 UI/dzień przez 1 miesiąc, n=10) naturalnej witaminy D.</p> <p>Ocena wpływu interwencji na stosunek albumin do kreatyniny w moczu, ciśnienie krwi i układ renina-angiotensyna (RAS) przez 1 miesiąc.</p>	<p>UACR od wartości początkowej do ostatniego pomiaru w trakcie leczenia cholekalcyferolem wyniosła -15,1% [95%CI: (-27,8; 0,3)].</p> <p><u>Ciśnienie krwi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w bezwzględnej zmianie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego między grupami (-0,057 mmHg ± 4,2; p=0,33). <p><u>Układ renina-angiotensyna (RAS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w średniej geometrycznej reniny AUC w grupie z dużą dawką cholekalcyferolu między dniem 0 a 31 (średnia geometryczna 204 ng.h/l [95%CI: (131; 317)] w porównaniu z 214,5 ng.h/l [95%CI: (125,3; 367,3); p=0,7272]. <p>Wniosek autorów: Stwierdzono niewielki (-15%), ale istotny spadek albuminurii po suplementacji dużą dawką witaminy D. Nie stwierdzono wpływu uzupełniania witaminy D na ciśnienie krwi i układowy układ RAS, co jest zgodne z wynikami ostatnich badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Suplementacja cholekalcyferolem była dobrze tolerowana, a żaden z pacjentów nie zgłosił żadnej konkretnej skargi ani działania niepożądanego w okresie badania.
<p>Martin-Romero 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania. <u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel badania: Ocena wpływu stosowania doustnych form witaminy D (cholekalcyferol i parykalcytol) na czynność tętnic (sztywność aort, centralne ciśnienie krwi) i albuminurię wśród pacjentów z PChN w stadium 3-4 ze współtowarzyszącą albuminurią. Celem było także zbadanie możliwego związku między czynnością tętnic a albuminurią.</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p>Populacja: Populację docelową badania stanowiły osoby ze stwierdzoną, stabilną przez ostatnie 6 miesięcy PChN w stadium 3-4, z wartością wskaźnika eGRF między 60 a 15 ml/min/1,73m². U tych pacjentów potwierdzono także współtowarzyszącą resztkową albuminurię (N=97). Wiek populacji docelowej wahał się między 59 a 72 r.ż.</p> <p>Z badania wykluczono pacjentów ze stwierdzonym kłębuszkowym zapaleniem nerek wymagającym leczenia immunosupresyjnego. Wykluczono również osoby</p>	<p>Wyniki: <u>Wpływ cholekalcyferolu na poszczególne parametry laboratoryjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W ramach badania przedstawiono wstępne wartości poszczególnych markerów przed wdrożeniem interwencji w postaci cholekalcyferolu: <ul style="list-style-type: none"> wapń – 9,6 ± 0,3 mg/dl; fosfor – 3,5 ± 0,5 mg/dl; witamina d – 18 (12-23) ng/ml; PTH (parathormon) – 134 pg/ml (100-180); Fofataza alkaliczna – 96 ± 29 U/l; eGFR – 30 ± 8 ml/min/1,73m²; albumina/kreatynina – 233 mg/g (48-736). Po zastosowaniu interwencji przeprowadzono pomiary laboratoryjne w celu określenia różnicy między tymi 	<p>—</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>wymagające wprowadzenia lub dostosowania dawki blokerów RAS w przebiegu ostatnich 3 miesięcy ze względu na potrzebę unormowania ciśnienia tętniczego. Pacjentów, którzy obecnie przyjmują jakąkolwiek terapię z użyciem witaminy D również wyłączone z badania.</p> <p>Interwencja: Każdy pacjent został przebadany w poradni nefrologicznej pod kątem stężenia PTH, 25(OH)D oraz wapnia w surowicy zgodnie z kryteriami zaprezentowanymi w wytycznych the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI). W zależności od uzyskanych stężeń, każdy pacjent otrzymał określoną formę witaminy D.</p> <p>W pierwszej grupie interwencyjnej pacjenci otrzymali cholekalcyferol (w formie kropli). Interwencja została przepisana jedynie pacjentom, u których w badaniach laboratoryjnych wykazano stężenie 25(OH)D <20 ng/ml oraz wartość PTH między 100 a 197 pg/ml.</p> <p>W drugiej grupie interwencyjnej pacjenci otrzymali parykalcitol (w formie kapsułek). Interwencja została przepisana jedynie pacjentom, u których w badaniach laboratoryjnych wykazano stężenie 25(OH)D między 20 a 30 ng/ml oraz wartość PTH >146 pg/ml.</p> <p>Dawki przedstawionych interwencji były zróżnicowane, indywidualnie dopasowane do pacjenta. Po 3 miesiącach możliwe było utrzymanie bądź dostosowanie przepisanych dawek.</p> <p>Pacjenci, u których stwierdzono stężenie 25(OH)D>20 ng/ml oraz PTH<146 pg/ml, nie otrzymali żadnej formy witaminy D i stanowili grupę kontrolną dla przedstawionych interwencji.</p>	<p>parametrami po zakończeniu leczenia. Poniżej przedstawiono docelowe wartości poszczególnych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wapń – $9,8 \pm 0,4$ mg/dl; ○ fosfor – $3,7 \pm 0,8$ mg/dl; ○ witamina d – 30 (25-34) ng/ml; ○ PTH (parathormon) – 130 pg/ml (87-215); ○ Fosfataza alkaliczna – 95 ± 29 U/l; ○ eGFR – 27 ± 8 ml/min/1,73m²; ○ albumina/kreatynina – 207 mg/g (35-674). <ul style="list-style-type: none"> • Istotną statystycznie zmianę w wartości markerów po stosowaniu cholekalcyferolu stwierdzono w przypadku stężenia wapnia, fosforu, eGFR oraz albuminy/kreatyniny ($p < 0,05$). W przypadku wartości PTH oraz fosfatazy alkalicznej zmiany stężeń tych markerów okazały się być nieistotne statystycznie. <p><u>Wpływ cholekalcyferolu na funkcjonalność tętnic</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W ramach badania dokonano także oceny wpływu cholekalcyferolu na parametry odnoszące się do funkcjonalności tętnic. Na początku badania pacjentów poddano ocenie funkcjonalności układu krążeniowego. Poniżej przedstawiono, te parametry: <ul style="list-style-type: none"> ○ bSBP (ogólnoustrojowe ciśnienie krwi w ramieniu) – 145 ± 19 mmHg; ○ bPP (ciśnienie tętna ramiennego) – 70 ± 18 mmHg; ○ cSBP (centralne ogólnoustrojowe ciśnienie krwi) – 134 ± 17 mmHg; ○ cPP (centralne ciśnienie tętnicze) – 57 ± 17 mmHg; ○ Pv_{c-f} (prędkość fali tętna tętnicy szyjnej i udowej) – $10,7 \pm 3$ m/s; ○ Pv_{c-fi} (wskaźnik prędkości fali tętna tętnicy szyjnej i udowej) – $3 \pm 22\%$. • Po ukończeniu leczenia z zastosowaniem cholekalcyferolu przeprowadzono ponowne pomiary w celu określenia różnicy między tymi parametrami. Poniżej przedstawiono 	

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<p>docelowe wartości poszczególnych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bSBP – 141 ± 20 mmHg; ○ bPP – 65 ± 18 mmHg; ○ cSBP– 129 ± 21 mmHg; ○ cPP – 52 ± 18 mmHg; ○ PV_{c-f} – 10,5 ± 3 m/s; ○ PV_{c-fi} – 2 ± 23%. <ul style="list-style-type: none"> • Istotną statystycznie zmianę w wartości parametrów wydajności tętnic po stosowaniu cholekalcyferolu, stwierdzono w przypadku bPP oraz cPP ($p < 0,05$). W przypadku wartości bSBP, cSBP, PV_{c-f} oraz PV_{c-fi} zaobserwowane zmiany okazały się być nieistotne statystycznie. <p><u>Wpływ cholekalcyferolu na stężenie witaminy D u pacjenta</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotnym wynikiem pozostaje także liczba pacjentów, u których po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem cholekalcyferolu doszło do unormowania poziomu witaminy D. Przed wdrożeniem interwencji, w populacji docelowej ok. 66% pacjentów miało deficyt witaminy D (<20 ng/ml), a 34% miało jej niedobory (20-29,99 ng/ml). Nie stwierdzono także u pacjentów, którzy mieli by na ten czas unormowany poziom witaminy D. Po zakończeniu leczenia wykazano, że znacząco obniżyła się liczba pacjentów z deficytami tej witaminy (9% pacjentów). W przypadku pacjentów z niedoborami oraz wartościami w normie, ich odsetek wzrósł do poziomu odpowiednio 40% oraz 51%. 	
<p>Sawires 2021 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów</i></p>	<p>Cel badania: Porównanie wpływu naturalnej i aktywnej formy witaminy D na niedializowane dzieci z CKD i ocena wpływu na poziomy wapnia, fosforu i parathormonu.</p> <p>Typ badania: Badanie kliniczne randomizowane w układzie naprzemiennym (<i>cross-over study</i>).</p> <p>Populacja: Dzieci z CKD o stopniu zaawansowania 2-5 w wieku od 8 do 96 m.ż. z poziomem 25(OH)D poniżej 30 ng/ml, bez hiperfostatemi lub hipo- i hiperkalcemii (n=30).</p>	<p>Wyniki: <u>Zmiana poziomu 25(OH)D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziomy 25(OH)D w obu grupach były podobne: grupa A 10,30 ± 3,37 ng/ml, grupa B 10,35 ± 3,80 ng/ml ($p=0,976$) na początku badania. • W pierwszej fazie badania zaobserwowano istotny statystycznie wzrost (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$) po podaniu naturalnej i aktywnej formy witaminy D (odpowiednio: 	<p>–</p>

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
	<p>Interwencja: Pacjenci losowo przydzieleni do dwóch grup A i B. Miesiąc przed badaniem byli poproszeni o odstawienie jakichkolwiek leków wiążących fosfor, z witaminą D lub wapniem. Podczas badania opiekunowie dzieci byli proszeni o przestrzeganie diety u badanych dzieci ułożonej przez dietetyka, aby kontrolować przyjmowanie wapnia, fosforu i witaminy D. Pacjenci z grupy A otrzymali naturalną formę witaminy D (cholekalcyferol), a z grupy B aktywną formę (alfakalcydol) przez pierwsze 3 miesiące, po czym nastąpiła faza oczyszczenia (<i>washout period</i>) przez 4 tygodnie i zamieniono podawane formy witaminy D między grupami na kolejne 3 miesiące. Pacjentom poniżej 1 r.ż. podawano 600 IU/d cholekalcyferolu, powyżej 1 r.ż. 1000 IU/d w grupie CKD 2-4 oraz 2000 IU/d w grupie CKD 5. Alfakalcydol był podawany w dawce 0,05 µg/kg/d. Badania krwi były wykonane przed i po każdym 3 miesięcznym okresie suplementacji, dodatkowo pacjenci byli poddawani ścisłej obserwacji co 2 tygodnie przez cały okres badania, w celu sprawdzenia spożycia oraz monitorowania poziomu wapnia, fosforu i kreatyniny.</p>	<p>31,93 ± 10,54 ng/ml i 30,61 ± 12,53 ng/ml, p=0,904).</p> <ul style="list-style-type: none"> Po fazie oczyszczania poziom 25(OH)D w grupie A wyniósł 11,80 ± 3,51 ng/ml, a w grupie B 10,76 ± 3,65 ng/ml (p=0,433). W ostatnim badaniu po fazie 2, gdzie grupy były zamienione, również zaobserwowano istotny statystycznie wzrost poziomu 25(OH)D w obu grupach (A p=0,02, B p<0,001). W grupie A 28,99±7,69 ng/ml, w grupie B 29,42±15,89 ng/ml (p=0,926). <p><u>Zmiana poziomu Ca, P, PTH i ALP po 1 okresie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W grupie A po suplementacji cholekalcyferolem był istotny wzrost wapnia w surowicy (p=0,006), mediana wzrostu stężenia wyniosła 0,5 mg/dl oraz istotne obniżenie ALP (p=0,005) i PTH (p=0,003) w surowicy. Nie zaobserwowano istotnej zmiany w stężeniu fosforu (p=0,171). W grupie B po suplementacji alfakalcydołem, zaobserwowano istotny wzrost wapnia w surowicy (p=0,001), mediana wzrostu stężenia wyniosła 0,5 mg/dl oraz spadek PTH (p=0,002). Poziomy fosforu i ALP w surowicy nie wykazały istotnej zmiany (odpowiednio p=0,083 i p=0,07). <p><u>Zmiana poziomu Ca, P, PTH i ALP po 1 okresie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Po suplementacji aktywną formą witaminy D w grupie A zaobserwowano istotny wzrost wapnia (p<0,001), mediana wzrostu stężenia wyniosła 0,5 mg/dl oraz spadek ALP (p<0,001) i PTH (p=0,001) w surowicy. Poziomy fosforu w surowicy nie wykazał istotnych zmian (p=0,323). W grupie B po okresie suplementacji cholekalcyferolem odnotowano istotny wzrost wapnia (p<0,001) mediana wzrostu stężenia wyniosła 0,7 mg/dl, oraz spadek ALP (p=0,02) i PTH (p=0,001) w surowicy. Nie odnotowano istotnej zmiany poziomu fosforu (p=0,141). Mediany zmian wybranych parametrów w obu grupach po każdym okresie nie różniły się istotnie statystycznie. 	

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		Wniosek autorów: <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="1070 268 1541 466">• Badanie wykazało, że obie formy witaminy D (cholekalcyferol i alfakalcydol) są równie efektywne w obniżaniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dzieci z CKD leczonych zachowawczo. W badaniu nie zaobserwowano znaczącego wpływu leczenia obiema formami na poziom wapnia i fosforu w surowicy.	

4.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Odnaleziono 6 badań pierwotnych (4 RCT Kamboj 2023, Kaur 2022, Krummel 2022, Sawires 2021; 1 analizę pos-hoc badań RCT Kamath 2022; 1 prospektywne obserwacyjne Martin-Romero 2023) oraz 1 badanie wtórne (1 metaanalizę badań RCT Bover 2021), odnoszących się do skuteczności podawania cholekalcyferolu pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Uwzględnione w analizie punkty końcowe odnosiły się w głównej mierze do zmiany wartości parametrów i markerów laboratoryjnych kluczowych w przebiegu PChN. Zastosowanie w omawianej populacji docelowej cholekalcyferolu jest kwestią złożoną ze względu na występujące między poszczególnymi analizami wahania w zakresie rzeczywistego efektu terapii na poszczególne parametry.

W przypadku wpływu omawianej cząsteczki na wartości 25(OH)D, odnalezione publikacje pozostają zgodne, że jej stosowanie prowadzi do zwiększenia jego stężenia w surowicy. W takich publikacjach jak Kamboj 2023 czy Kaur 2022 uzyskiwane wyniki jasno wskazywały na średni wzrost stężenia tego markera – 24,91 [95%CI: (21,77; 28,06)] ng/ml. Dodatkowo w ramach publikacji Kaur 2022 wykazano, że omawiana cząsteczka wpłynęła także na wzrost wartości 1,25(OH)₂D. Zaprezentowane w analizach wyniki pozostawały w tym przypadku istotne statystycznie. Ponadto, w jednym z uwzględnionych badań wykazano, że wraz ze stosowaniem cholekalcyferolu dochodzi do zmniejszenia liczby osób z PChN, u których stwierdza się deficyt bądź też niedobór witaminy D. W odniesieniu do innych parametrów jak stężenie fosforu, wapnia, PTH, fosforazy alkalicznej, VEGF czy chociażby VEGFR dostępne dowody są ze sobą sprzeczne. W dostępnych badaniach analizy wykazują najczęściej, że realizacja leczenia z użyciem cholekalcyferolu może prowadzić do potencjalnej zmiany wartości omawianych parametrów. Jednakże, przeprowadzane analizy statystyczne wykazują brak istotnej statystycznie różnicy. W efekcie, wpływ omawianej cząsteczki jest wątpliwy, co niekiedy autorzy zaznaczają w publikacjach, sugerując przy tym potrzebę dalszych badań. Podobne wnioski identyfikuje się w zakresie wpływu cholekalcyferolu na funkcjonalność tętnic czy ciśnienie krwi. Uzyskiwane w ramach tych punktów końcowych wyniki, stosunkowo rzadko wykazują istotny statystycznie związek między cząsteczką a zmianą w uzyskiwanych wartościach np. ciśnienie krwi, bSBP czy cSBP. W badaniach odniesiono się także do innych parametrów jak np. poziom hemoglobiny czy hepcydyny, jednakże również w tym przypadku zdecydowana większość wyników wskazywała na brak istotnego statycznie wpływu leczenia.

W raporcie AOTM-OT-4321-11/2021 odnaleziono jedynie dwa przeglądy systematyczne odnoszące się swoim zakresem do efektywności zastosowania cholekalcyferolu wśród pacjentów z PChN (Lin 2021, Christodoulou 2021). Przedstawione w ww. publikacjach wtórnych informacje w pewnym stopniu potwierdzają wnioski zaprezentowane w obecnym opracowaniu. Mowa tu głównie o kwestii zmiany parametrów laboratoryjnych kluczowych dla PChN jak eGFR, PTH czy fosfatazy alkalicznej, gdzie docelowo nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany stężeń. Publikacje potwierdzają także wnioski odnoszące się do istotnego statycznie podwyższenia wartości 1,25(OH)₂D u tych pacjentów. Dane z raportu AOTM-OT-4321-11/2021 odnosiły się także do innych kwestii jak stosunek białka do kreatyniny w moczu, interleukiny czy czynnika martwicy nowotworów. Biorąc pod uwagę, że w obecnym raporcie brakuje danych odnoszących się do tych punktów końcowych, poprzedni raport stanowi aktualny zbiór informacji tym zakresie.

W opracowaniu AOTM-OT-4321-11/2021 nie zidentyfikowano żadnych nowych publikacji, które swoim zakresem odnosiłyby się do kwestii bezpieczeństwa cholekalcyferolu w omawianym wskazaniu. W przypadku obecnego raportu natomiast znaleziono jedynie ogólne informacje wskazujące, że lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów z PChN.

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bover 2021	Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin Kidney J. 2021 Feb 5;14(10):2177-2186
Krummel 2022	Krummel T, Ingwiller M, Keller N, Prinz E, Charlin E, Bazin D, Hannedouche T. Effects of high- vs low-dose native vitamin D on albuminuria and the renin-angiotensin-aldosterone system: a randomized pilot study. Int Urol Nephrol. 2022 Apr;54(4):895-905
Kamath 2022	Kamath N, Iyengar A, Reddy HV, Sharma J, Singhal J, Ekambaram S, Uthup S, Selvam S, Wan M, Rahn A, Christiane-Fischer D, Shroff R. Changes in bone biomarkers in response to different dosing regimens of cholecalciferol supplementation in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2023 Jun;38(6):1907-1913. doi: 10.1007/s00467-022-05790-0. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322258.
Kamboj 2023	Kamboj K, Yadav AK, Kumar V, Jha V. Effect of Vitamin D Supplementation on Serum Hepcidin Levels in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease Patients. Indian J Nephrol. 2023 Nov-Dec;33(6):444-448
Sawires 2021	Sawires H, Fadel F, Hussein A, Helmy R. Native vs. active vitamin D in children with chronic kidney disease: a cross-over study. Pediatr Nephrol. 2021 Feb;36(2):443-450
Kaur 2022	Kaur J., Kamboj K., Yadav A.K. et al. (2022). Cholecalciferol supplementation and angiogenic markers in chronic kidney disease. PLoS ONE. 17(6): e0268946
Martin-Romero 2022	Martin-Romero A., Perelló-Martinez J., Hidalgo-Santiago J.C. et al. (2022). Effect of the administration of different forms of vitamin D on central blood pressure and aortic stiffness, and its implication in the reduction of albuminuria in chronic kidney disease. Clin. Investig. Arterioscler. 34(6):311-321
Rekomendacje	
SEN 2021	Spanish Society of Nephrology (2021). Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). Nefrologia (Engl Ed). 43 Suppl 1 :1-36
SWLICB 2023	South West London Integrated Care Board (2023). Vitamin D Deficiency - Management guidelines for adults and children SWL. Pozyskano z: https://swlimo.southwestlondon.icb.nhs.uk/wp-content/uploads/SWL-Vitamin-D-Guidelines-for-Adults-and-Children.pdf , dostęp z 21.08.2024
NHS 2023	National Health Service (2023). Treatment -Chronic kidney disease. Pozyskano z: https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/treatment/ , dostęp z 21.08.2024
ESPN 2023	Bacchetta J., Schmitt C. P., Bakkaloglu S. A., et al. (2023). Diagnosis and management of mineral and bone disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis working groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatr. Nephrol. 38(9):3163–3181
Pozostałe publikacje	
OT.4321.11.2021	Colecalciferolum we wskazaniu: przewlekła choroba nerek
ORP 148/2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 148/2021 z dnia 18 października 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancję czynną coilecalciferolum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	05909991047818	6,48	7,02	9,83	9,83	ryczałt	3,20

6.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #6 AND #15 Filters: from 2021/8/30	130
#16	Search: #6 AND #15	1 984
#15	Search: #7 OR #14	196 460
#14	Search: #12 AND #13	108 704
#13	Search: Chroni*[Title/Abstract]	1 538 579
#12	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11	212 221
#11	Search: Kidney Insufficien*[Title/Abstract]	817
#10	Search: Kidney Diseas*[Title/Abstract]	130 698
#9	Search: Renal Diseas*[Title/Abstract]	78 772
#8	Search: Renal Insufficien*[Title/Abstract]	25 936
#7	Search: Renal Insufficiency, Chronic[MeSH Terms]	140 179
#6	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	36 479
#5	Search: Cholecalcifero*[Title/Abstract]	3 638
#4	Search: Vitamin D3[Title/Abstract]	11 328
#3	Search: Vitamin D 3[Title/Abstract]	3 968
#2	Search: Calcio[Title/Abstract]	14
#1	Search: Cholecalciferol[MeSH Terms]	29 502

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 21.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp colecalciferol/	24 440

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	"colecalfifero*".ab,kw,ti.	218
3	"Cholecalcifero*".ab,kw,ti.	5 341
4	Calciol.ab,kw,ti.	12
5	Vitamin D 3.ab,kw,ti.	713
6	Vitamin D3.ab,kw,ti.	17 851
7	arachitol.ab,kw,ti.	3
8	bonesyl.ab,kw,ti.	0
9	d mulsin.ab,kw,ti.	0
10	d tracetten.ab,kw,ti.	0
11	d3 vicotrat.ab,kw,ti.	0
12	devaron.ab,kw,ti.	1
13	duphafra.ab,kw,ti.	1
14	dupharinterfran.ab,kw,ti.	0
15	irradia.ab,kw,ti.	51
16	irradian.ab,kw,ti.	1
17	kora liquid.ab,kw,ti.	0
18	ostoforte.ab,kw,ti.	0
19	uvedose.ab,kw,ti.	0
20	vi-de 3.ab,kw,ti.	3
21	vigantol.ab,kw,ti.	22
22	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	22 297
23	1 or 22	33 847
24	exp chronic kidney failure/	158 773
25	"Renal Insufficien*".ab,kw,ti.	31 239
26	"Renal Diseas*".ab,kw,ti.	110 818
27	"Kidney Diseas*".ab,kw,ti.	192 933
28	"Kidney Insufficien*".ab,kw,ti.	662
29	"kidney failur*".ab,kw,ti.	19 647
30	"renal failur*".ab,kw,ti.	129 367
31	"kidney disorde*".ab,kw,ti.	1 557
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	419 395

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
33	chronic.ab,kw,ti.	1 942 153
34	32 and 33	198 116
35	"chronic nephropat*".ab,kw,ti.	685
36	34 or 35	198 469
37	24 or 36	256 979
38	23 and 37	1 569
39	limit 38 to yr="2021 -Current"	424

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 21.08.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholecalcifero] explode all trees	4 309
#2	(Cholecalcifero*):ti,ab,kw	3 972
#3	(Vitamin D3):ti,ab,kw	5 055
#4	(Vitamin D 3):ti,ab,kw	10 214
#5	(Calciol):ti,ab,kw	1
#6	(colecalfifero*):ti,ab,kw	797
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	14 811
#8	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	9 771
#9	(Renal Insufficien*):ti,ab,kw	8 705
#10	(Renal Diseas*):ti,ab,kw	34 745
#11	(renal failur*):ti,ab,kw	23 767
#12	(Kidney Diseas*):ti,ab,kw	37 803
#13	(Kidney Insufficien*):ti,ab,kw	7 048
#14	(kidney failur*):ti,ab,kw	25 049
#15	(kidney disorde*):ti,ab,kw	5 020
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	65 694
#17	(chronic):ti,ab,kw	191 454
#18	#16 AND #17	25 554
#19	(chronic nephropat*):ti,ab,kw	2 230
#20	#8 OR #18 OR #19	25 838
#21	#7 AND #20	962
#22	#7 AND #20 with Cochrane Library publication date from Sep 2021 to present	134

6.3. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

