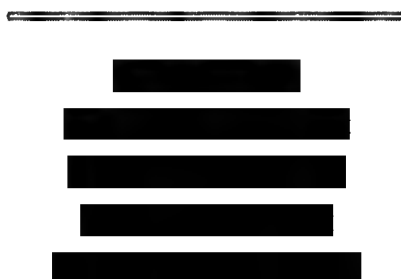
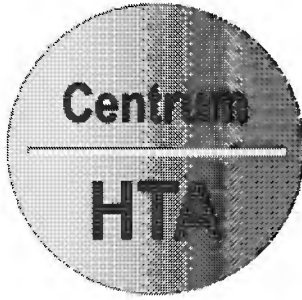


Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości)





Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy

MB&S Medical Business and Science

03-977 Warszawa

ul. Algierska 17a

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	4
Streszczenie	7
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	11
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	13
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	13
2.2. Klasyfikacja	15
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka występowania hiperfosfatemii w przewlekłej niewydolności nerek.....	17
2.4. Objawy i rozpoznanie hiperfosfatemii	18
2.5. Epidemiologia.....	19
2.6. Rokowanie	24
2.7. Leczenie.....	26
2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).....	31
3. Analizowana populacja.....	40
4. Technologia wnioskowana.....	41
5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu (technologie opcjonalne).....	42
5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Fosrenol [®] (węglan lantanu).....	42
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych)	45
6. Efekty zdrowotne.....	47
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej	48
7.1. Oceniana technologia medyczna (węglan lantanu, Fosrenol [®]) oraz analogiczna technologia medyczna wybrana na komparator (technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	48
7.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznej technologii medycznej wybranej na komparator (technologia opcjonalna) stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w krajach europejskich, Kanadzie i Australii.....	49
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne.....	54
8.1. Aspekty refundacyjne.....	54
8.2. Aspekty kosztowe	55
9. Podsumowanie	60
10. Bibliografia.....	63
11. Spis table, wykresów i schematów	67
12. Aneks	68
12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol [®] (węglan lantanu)	68
12.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel [®] (chlorowoderek sewelameru)	69



Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Definicja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUSDIAB	ang. <i>The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study</i> ; Akronim australijskiego badania epidemiologicznego dotyczącego cukrzycy, otyłości oraz stylu życia
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
Bd.	Brak danych
Ca	Wapń
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CKD-MBD	ang. <i>Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder</i> ; Zaburzenia kostno-mineralne związane z przewlekłą chorobą nerek
dl	Decylitr
DOPPS	ang. <i>Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study</i> ; Akronim prospektywnego, otwartego badania dotyczącego wyników dializ. Badanie DOPPS I przeprowadzono wśród 308 hemodializowanych pacjentów z 7 krajów: Stanów Zjednoczonych (lata 1996-2000r), Japonii (lata 1999-2001r), Francji, Niemczech, Włoch, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii (lata 1998-2000). Badanie DOPPS II przeprowadzonego wśród pacjentów hemodializowanych z Stanów Zjednoczonych, Japonii, Francji, Niemczech, Włoch, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Australii, Belgii, Kanady, Nowej Zelandii, Szwecji w latach 2002-2004.
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ERBP	ang. <i>European Renal Best Practice</i> ; Europejskie wytyczne dotyczące niewydolności nerek
ESRD	ang. <i>End-stage Renal Disease</i> ; Schyłkowa niewydolność nerek
EU	ang. <i>European Union</i> ; Unia Europejska
FGF23	ang. <i>Fibroblast growth factor 23</i> ; Hormon fosfatyczny
g	Gram
GFR	ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> ; Wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HDL	ang. <i>High Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o dużej gęstości

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Akronim	Opis (język oryginalny)
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HUNT	ang. <i>The Nord-Trøndelag health study</i> ; Akronim badania epidemiologicznego dotyczącego stanu zdrowia Norwegów
IDL	ang. <i>Intermediate Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o średniej gęstości
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
iPTH	ang. <i>Intact Parathyroid Hormone</i> ; Całkowity parathormon (suma stężeń parathormonu i fragmentu jego łańcucha aminokwasowego)
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> ; Międzynarodowa Grupa ds. Niewydolności Nerek
KDOQI	ang. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> ; Amerykańska Narodowa Fundacja Niewydolności Nerek
L	Litr
LDL	ang. <i>Low Density Lipoproteins</i> ; Lipoproteina o małej gęstości
Min	Minuta
mmol	Milimol
ml	Mililitr
mln	Milion
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Na	Sód
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHANES	ang. <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> ; Program badawczy przeprowadzony przez National Center for Health Statistics (NCHS) mający na celu ocenę stanu zdrowia i odżywienia wśród dorosłych i dzieci w Stanach Zjednoczonych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut do spraw Doskonalenia Leczenia Klinicznego
Nr	Numer
OKINAWA	ang. <i>Okinawa Centenarian Study</i> ; Akronim badanie epidemiologicznego dotyczącego stanu zdrowia Japończyków
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
Pg	Petagram
pH	Skala pH – ilościowa skala kwasowości i zasadowości roztworów wodnych związków chemicznych
Pi	Fosforany nieorganiczne
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny



Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
POLNEF	Program Wczesnego Wykrywania Chorób Nerek w Polsce
PREVEND	ang. <i>Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease</i> ; Akronim badania epidemiologicznego przeprowadzonego w Holandii, dotyczącego zapobiegania występowania chorób pochodzenia nerkowego lub naczyniowego
Prof	Profesor
PTH	ang. <i>Parathyroid Hormone</i> ; Parathormon
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
PTNFD	Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Grupa przygotowująca rekomendacje medyczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TMV	ang. <i>Turnover, mineralization, volume</i> ; Metabolizm, mineralizacja, objętość – system na podstawie, którego dokonywana jest klasyfikacja osteodystrofii nerkowej
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>The United States</i> ; Stany Zjednoczone
VLDL	ang. <i>Very Low Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina o bardzo niskiej gęstości
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [54]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analizy: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu przewlekłej choroby nerek stanowią jedno z najważniejszych wyzwań we współczesnej nefrologii [69]. **Szczególnie istotne jest zwalczanie hiperfosfatemii powszechnie występującej u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek** [68]. Hiperfosfatemia jest zaburzeniem gospodarki mineralnej, które pojawia się najczęściej już w 3.-4. stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek i nasila się wraz z jej postępem [71].

Celem leczenia hiperfosfatemii jest zmniejszenie wchłaniania fosforu z przewodu pokarmowego [74]. Kluczowymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej są preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym (wapniowe i niewapniowe), pochodne witaminy D oraz kalcymimetyki [70].

Węglan lantanu (produkt leczniczy Fosrenol[®]) jest czynnikiem wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym, obniżając w ten sposób ich wchłanianie ze spożywanych pokarmów [1]. W badaniach klinicznych I, II, i III fazy wykazano, że **węglan lantanu jest preparatem zarówno skutecznie zwalczającym hiperfosfatemię, jak i bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez pacjentów go przyjmujących** [58].

Według stanowiska Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43], wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez - *European Renal Best Practice* [45], *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [47],



[53], [79], *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48] oraz wytycznych europejskich [52] dotyczących leczenia hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaleca się zastosowanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. Ponadto, wytyczne NICE z 2013 roku w przypadku wzrostu osoczowego poziomu wapnia ponad górną granicę normy lub niski poziom parathormonu, zalecają przestawienie pacjentów na preparaty niewapniowe (chlorowodorek sewelameru lub **węglan lantanu**) [21].

Zgodnie ze stanowiskiem Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43], jak również na podstawie europejskich wytycznych praktyki klinicznej [52] wskazano na **wyniki przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania węglanu lantanu potwierdzających jego skuteczność kliniczną w zakresie kontroli stężenia fosforanów oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa. Ponadto, w europejskich wytycznych praktyki klinicznej podkreślono, że zastosowanie węglanu lantanu rzadziej powoduje wystąpienie adynamicznej choroby kości w porównaniu do węglanu wapnia** [52]. Jednakże konieczne wydaje się, aby przeprowadzić/kontynuować badania kliniczne, które umożliwią wyciągnięcie wniosków na podstawie długotrwałej obserwacji [41], [42], [43].

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



[REDACTED]

[REDACTED]

nie jest kontrolowane za pomocą preparatów wapnia, i gdy: stężenie fosforanów jest wyższe niż 1,6 mmol/l; stężenie wapnia w produktach wiążących fosforany jest większe niż 4,0 na początku leczenia,

[REDACTED]

[REDACTED]

W dniu 6 grudnia 2010 roku **Rada Konsultacyjna przy AOTM** przedstawiła stanowisko (nr 83/26/2010), w którym **uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego produktu leczniczego Fosrenol[®] (*lanthanum*) w leczeniu hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jako leku drugiego rzutu u chorych z hiperkalcemią lub rozległymi zwapnieniami wewnątrznaczyniowymi.**

[REDACTED]

[REDACTED]

Węglan lantanu jest rekomendowany (stan na: 23.05.2013 rok) do finansowania ze środków publicznych przez następujące światowe agencje oceny technologii medycznych:

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** (2008 [17]) w leczeniu (początkowym, podtrzymującym) hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych dializie, u których stężenie fosforanów



[Redacted text block consisting of approximately 12 horizontal black bars of varying lengths, covering the main content of the page.]



1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

Celem opracowania jest również określenie zakresu analizy oceny technologii medycznych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w porównaniu do obowiązujących obecnie standardów leczenia oraz uzasadnienie wyboru najbardziej odpowiednich komparatorów (technologii opcjonalnych) do porównania klinicznego i farmakoeconomicznego, a także określenia strategii refundacyjnej w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Fosrenol[®].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego (w tym dane epidemiologiczne),
- przedstawienie odnalezionych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie analizowanego produktu leczniczego Fosrenol[®] z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt leczniczy w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- przedstawienie efektów zdrowotnych rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania preparatów wybranych na komparatory (technologii opcjonalnych) stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej,
- przedstawienie zaleceń wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania węglanu lantanu oraz interwencji alternatywnych (technologii opcjonalnych) wybranych na komparatory w leczeniu pacjentów w ww. wskazaniu,



[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]



2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym wynikającym ze zmniejszenia liczby czynnych nefronów, niszczonego przez procesy chorobowe, toczące się w mięszu nerki [59].

Współczesna definicja przewlekłej choroby nerek opiera się na dwóch kryteriach:

- uszkodzeniu nerek utrzymującym się co najmniej 3 miesiące, definiowanym jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek z prawidłową lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową (ang. *Glomerular Filtration Rate*, GFR), które objawia się nieprawidłowościami morfologicznymi lub wskaźnikami uszkodzenia nerek, w tym nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu,
- filtracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 3 miesiące z uszkodzeniem nerek lub bez uszkodzenia nerek [59].

W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi często do zaburzeń związanych z: gospodarką mineralną (ang. *laboratory abnormalities*) oraz metabolizmem kostnym – zaburzenia dotyczące tkanki kostnej (ang. *bone disease*), jak również do zwapnień pozakostnych (ang. *calcification of vascular or other soft tissue*). W kolejnych stadiach choroby procesy te znacznie nasilają się, co w konsekwencji może prowadzić do istotnego pogorszenia jakości życia i do kalectwa. Zaburzenia te są również jedną z głównych przyczyn chorobowości oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w przebiegu przewlekłej choroby nerek [75], [110].

Hiperfosfatemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Obserwowane są już od wczesnych stadiów przewlekłej niewydolności nerek i pogłębiają się w miarę nasilania niewydolności nerek [69]. W efekcie około 70% pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek ma hiperfosfatemię [58].

Według badania o akronimie DOPPS II przeprowadzonego wśród chorych hemodializowanych we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych zaledwie u 44% pacjentów odnotowano zalecane stężenie fosforanów (w zależności od stadium przewlekłej niewydolności nerek: 1. i 2. – 2,9-4,6 mg/dl; 3. i 4. – 2,7-4,6 mg/dl; 5. – 3,5-5,5, mg/dl [69]).



Zwrócono także uwagę, że liczba pacjentów, którzy osiągają zalecane wartości fosforanów pozostaje nadal na niezadawalającym poziomie [73].

Powyższy fakt potwierdzają analizy ankiet ze stacji dializ (dane z 2007 roku), według których aż 48% pacjentów ma podwyższony poziom fosforanów w surowicy krwi, w tym 14% ma znaczną hiperfosfatemię powyżej 7,5 mg/dl. Jednakże warto zwrócić uwagę, iż z roku na rok maleje odsetek pacjentów z wysokim stężeniem fosforanów w surowicy krwi [66] (dla porównania dane z 2006 roku mówią o 51% chorych z podwyższonym poziomem fosforanów w surowicy krwi, w tym 14,5% osób ze znaczną hiperfosfatemią [97]).

Hiperfosfatemię można leczyć stosując dietę z ograniczeniem fosforanów (800-1000 mg/dzień) oraz podając leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym [75]. Odpowiednia dieta odgrywa dużą rolę w monitorowaniu stężenia fosforanów, jednak wraz z postępem choroby u większości pacjentów staje się ona niewystarczająca. Doprowadza to do sytuacji, w której 90% chorych dializowanych wymaga leczenia farmakologicznego [77].

Hiperfosfatemia wiąże się z występowaniem powikłań w obrębie układu kostnego, wtórną nadczynnością przytarczyc, ale również z ogólnoustrojowymi powikłaniami w tym zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, których występowanie istotnie wpływa na długość i jakość życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [76].

Konsekwencjami niedostatecznej kontroli hiperfosfatemii są: podwyższone ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej i zwiększone ryzyko zgonu w wyniku udaru mózgu. Ma to istotne następstwa dla populacji i poszczególnych chorych oraz ich rodzin, gdyż zwiększa zarówno koszty leczenia, jak i prawdopodobieństwo inwalidztwa, co z kolei pogarsza w znacznej mierze jakość życia i sytuację ekonomiczną chorego oraz jego rodziny. Skutki dla populacji to przede wszystkim wzrost przedwczesnej umieralności [86], [89], [95], [96].

Adynamiczna choroba kości w przebiegu przewlekłej choroby nerek

U osób z niewydolnością nerek w miarę rozwoju choroby, dochodzi do złożonych zmian w tkance kostnej, nazywanych bardzo ogólnie osteodystrofią nerkową. Zmiany te powstają w konsekwencji wielu odrębnych, ale powiązanych ze sobą zaburzeń metabolicznych i endokrywnych, które wynikają z postępującego upośledzenia funkcji wydalniczej i wydzielniczej nerek, a w późniejszym okresie również ze sposobów leczenia tych upośledzeń [75]. Osteodystrofia nerkowa stanowi część zespołu określanego jako CKD-MBD (ang. *chronic kidney disease related mineral and bone disorders*).



Jedną z grup zaburzeń występujących w obrębie osteodystrofii nerkowej stanowi adynamiczna (aplastyczna) choroba kości [75], [110], którą charakteryzuje proporcjonalne zmniejszenie tworzenia i mineralizacji kości, w których spotykają się jedynie nieliczne pasma osteoidu [109]. Patogeneza tej grupy zaburzeń nie jest jednorodna. Jedną z jej przyczyn może być np. akumulacja glinu w organizmie czy też stosowanie dużych dawek aktywnych metabolitów witaminy D oraz preparatów wapnia. W obu przypadkach jednak dochodzi o wzmożonego hamowania wydzielania parathormonu przez przytarczycę oraz wystąpienia ich względnej niedoczynności wobec współistniejącej oporności kości na działanie parathormonu [110]. Warto również zwrócić uwagę, że obserwuje się wzrost częstości występowania adynamicznej choroby kości zwłaszcza postaci związanej z nadmiernym leczeniem wtórnej niedoczynności przytarczyc u chorych: dializowanych otrzewnowo, w podeszłym wieku i niedożywionych. Postać ta dotyczy około 40% chorych hemodializowanych [110]. Większą częstość występowania adynamicznej choroby kości obserwuje się u chorych leczonych za pomocą dializy otrzewnowej – 50% chorych [75], [110]. Adynamiczna choroba kości często też występuje u chorych na cukrzycę, natomiast rzadziej u dzieci (15-20%) [110].

2.2. Klasyfikacja

Klasyfikacja **przewlekłej choroby nerek**, która jest wykorzystywana w przypadku dzieci powyżej 3. roku życia i u osób dorosłych (według wytycznych opracowanych przez *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* w 2006 roku; aktualnie brak nowszych wytycznych opracowanych przez KDOQI) obejmuje 5 stadiów zaawansowania choroby wyznaczonych w zależności od stopnia zmniejszenia filtracji kłębuszkowej [60]. Stadia zaawansowania przewlekłej choroby nerek w powyższej klasyfikacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według KDOQI Work Group [59], [60], [61].

Stadium przewlekłej choroby nerek	Faza niewydolności nerek	Wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ml/min/1,73 m ²)	Objawy dodatkowe
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej	>90	Zwykle obecna albuminuria, białkomocz i/lub erytrocyturia, ewentualnie zmiany w badaniach obrazowych.
2	Uszkodzenie nerek z niewielkim obniżeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej, utajona niewydolność nerek	60-89	Objawy biochemiczne przewlekłej choroby nerek mogą ujawnić się w sytuacjach stresu metabolicznego.
3	Umiarkowane zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, wyrównana niewydolność nerek	30-59	Obniżone wartości przesączania kłębuszkowego. Może występować niewielka niedokrwistość, kwasica metaboliczna. Stężenie wapnia i fosforanów zwykle prawidłowe.

Stadium przewlekłej choroby nerek	Faza niewydolności nerek	Wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (ml/min/1,73 m ²)	Objawy dodatkowe
4	Znaczne zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, niewyrównana niewydolność nerek	15-29	Kwasica metaboliczna, zwolnienie tempa rozwoju fizycznego, niedokrwistość, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, cechy upośledzenia czynności lewej komory serca i jej przerost. Zaburzenia metaboliczne – zaburzenia tolerancji glukozy, podwyższone stężenie VLDL, LDL, IDL, obniżone HDL* – poddają się leczeniu zachowawczemu.
5	Schyłkowa niewydolność nerek	<15	Zaburzenia metaboliczne w mocznicy nie poddają się leczeniu zachowawczemu.

*VLDL - lipoproteina o bardzo niskiej gęstości, LDL – lipoproteina o niskiej gęstości, IDL – lipoproteina o średniej gęstości, HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości.

W pierwszym etapie schorzenia w nerkach przebiega proces chorobowy o charakterze zapalnym, zwyrodnieniowym lub toksycznym, który staje się przyczyną niewydolności nerek. W drugim etapie następuje łagodne upośledzenie czynności nerek. Przewlekła choroba nerek może doprowadzić do piątego, ostatniego stadium choroby, definiowanego jako schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-Stage Renal Disease*, ESRD). W tym stadium większość pacjentów wymaga leczenia nerkozastępczego, czyli leczenia dializami lub przeszczepu nerki [61].

Hiperfosfatemia definiowana jest u chorych w stadium 3. i 4. przewlekłej choroby nerek jako stężenie fosforu w surowicy ponad 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l), a u chorych w stadium 5. przewlekłej choroby nerek – jako stężenie powyżej 5,5 mg/dl (1,8 mmol/l) [87].

Klasyfikacji histologicznej **osteodystrofii nerkowej** dokonuje się na podstawie systemu: metabolizm, mineralizacja, objętość – TMV (ang. *turnover, mineralization, volume*) [110]. Metabolizm może być obniżony, prawidłowy, zwiększony; mineralizacja może być prawidłowa, upośledzona; objętość może być obniżona, prawidłowa, zwiększona. W warunkach prawidłowych procesy absorpcji i resorpcji kości pozostają w równowadze. Szczegółowa klasyfikacja osteodystrofii nerkowej została przedstawiona w tabeli poniżej.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Tabela 2. Klasyfikacja metabolizmu, mineralizacji, objętości (klasyfikacja TMV) w przebiegu przewlekłej choroby nerek na podstawie oceny histomorfometrycznej kości [75].

Postać choroby	Objawy
Łagodna postać nadczynności przytarczyc	Metabolizm nieznacznie zwiększony, mineralizacja prawidłowa, objętość prawidłowa
Osteitis fibrosis	Metabolizm zwiększony, mineralizacja prawidłowa, objętość zwiększona
Adynamiczna choroba kości	Metabolizm zmniejszony, mineralizacja prawidłowa, objętość zmniejszona
Osteomalacja	Metabolizm zmniejszony, mineralizacja upośledzona, objętość prawidłowa
Osreodystrofia mieszana	Metabolizm zwiększony, mineralizacja upośledzona, objętość prawidłowa

Obniżone stężenie parathormonu świadczy o zmniejszonym metabolizmie kostnym. Ten rodzaj osteodystrofii określa się jako adynamiczną chorobę kości (ang. *adynamic bone disease*). W przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc i adynamicznej choroby kości mineralizacja jest prawidłowa. Adynamiczną chorobę kości należy różnicować z osteomalacją, polegającą na tworzeniu osteoidu, który nie ulega mineralizacji (występuje wówczas zmniejszony metabolizm, łącznie z zaburzeniami mineralizacji). Ponadto, adynamicznej chorobie kości może towarzyszyć normalne, a nawet podwyższone stężenie parathormonu, więc do pełniejszej oceny metabolizmu kostnego konieczna jest także znajomość aktywności fosfatazy alkalicznej [75].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka występowania hiperfosfatemii w przewlekłej niewydolności nerek

Zawartość fosforu w organizmie zdrowego człowieka wynosi około 1% całkowitej masy ciała, z czego 80% jest zawarte w kościach, a pozostałe 20% w tkankach miękkich. W surowicy krwi znajduje się 0,05% fosforu [58]. Poziom fosforu w surowicy krwi u osób zdrowych (dorosłych) mieści się w przedziale 0,9-1,6 mmol/l (2,7-4,5 mg/dl) i wykazuje dobowe wahania sięgające nawet 50% wartości wyjściowej [58]; w przypadku dzieci poziom ten mieści się w przedziale 1,3-2,26 mmol/l (4-7 mg/dl) [98].

Na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej wpływają: parathormon (PTH); witamina D; kalcytonina; hormon fosfaturyczny FGF23 [58]. Związki te oddziałują w sposób bezpośredni, jak też pośrednio, na takie narządy jak: nerki, kości, jelita. W ciągu doby przez nerki filtrowanych jest około 63 g fosforanów, z czego 80-97% zostaje zwrótnie wchłonięte wzdłuż nefronu (80% w cewce bliższej, pozostały niewielki procent w cewce dalszej i zbiorczej); z moczem wydalane jest około 800 mg/dobę. Wchłanianie zwrótnie fosforanów w nerkach odbywa się przezkomórkowo za pomocą aktywnego transportu z udziałem kotransportera sodowo- fosforanowego (Na/Pi) zlokalizowanego w błonie luminalnej cewki bliższej [58].

Przy prawidłowym funkcjonowaniu nerek nie ma problemu z usuwaniem fosforu. Problem pojawia się, gdy następuje spadek filtracji kłębuszkowej i pogłębia się wraz ze wzrostem tego upośledzenia. Wraz



ze spadkiem filtracji kłębuszkowej zmniejsza się wydalanie fosforanów z moczem z 80-90% do jedynie 15% w zaawansowanej, przewlekłej chorobie nerek [68]. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej mogą wystąpić we wczesnych fazach przewlekłej choroby nerek i pogłębiają się wraz z nasilaniem się niewydolności nerek. W pierwszej fazie przewlekłej choroby nerek redukcja filtracji powoduje wzrost stężenia fosforu nieorganicznego w surowicy krwi, co wynika z adaptacji ustroju do upośledzonej czynności wydzielniczej nerek i zmniejszenia zwrotnego wchłaniania w cewkach nerkowych. Wraz z rozwojem przewlekłej choroby nerek pogarsza się filtracja kłębuszkowa, wydalanie fosforu nieorganicznego z moczem zmniejsza się, a jego zawartość we krwi rośnie [67].

Podwyższone stężenie fosforanów wiążąc wapń w surowicy krwi nasilają hipokalcemię, hamują produkcję kalcytriolu oraz pobudzają wydzielanie parathormonu przez przytarczyce poprzez nasilenie się hipokalcemii. Fosforany aktywują namnażanie się komórek przytarczyc, prowadząc do ich autonomicznego rozrostu, a w obrębie kości prowadzą do zaburzenia funkcji osteoblastów. Organizm dąży do wyrównania tych zaburzeń poprzez przytarczyce, zwiększając wydzielanie parathormonu. Parathormon nasila resorpcję z kości, co uwalnia z niej fosforan wapnia i dzięki temu organizm wyrównuje powyższe zaburzenia. Dzięki temu mechanizmowi wyrównywane jest stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi (hipokalcemia). Jednocześnie dochodzi jednak do rozwoju hiperfosfatemii, gdyż niewydolne nerki nie są w stanie wydalić nadmiaru fosforanów [69].

Czynniki wpływające na stężenie fosforanów:

- podaż fosforanów w diecie,
- podaż środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym,
- podaż metabolitów witaminy D,
- stopień zaawansowania wtórnej nadczynności przytarczyc,
- odpowiedź szkieletu na działanie parathormonu,
- sposób prowadzenie dializoterapii [69].

2.4. Objawy i rozpoznanie hiperfosfatemii

Hiperfosfatemia jest zaburzeniem, które pojawia się zazwyczaj u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 4.-5. stopniu zaawansowania choroby, choć można ją zaobserwować już wcześniej, czyli w 3. stadium zaawansowania choroby. Hiperfosfatemia nie stanowi izolowanego schorzenia i należy ją rozpatrywać w szerokim kontekście wraz z zaburzeniami kalcemii, metabolizmu witaminy D czy wydzielania parathormonu [71].

Zalecane zakresy stężeń wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej w poszczególnych stadiach zaawansowania przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Tabela 3. Zalecane zakresy stężeń wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek [69].

Stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek	GFR ml/min/1,73 m ²	iPTH pg/ml (dpmol/l)	Fosfor mg/dl (mmol/l)	Wapń mg/dl (mmol/l)
1 - Prawidłowe	>90	Do 60	2,9-4,6	8,5-10,5
2 - Niewielkiego stopnia	>60	(do 6,6)	(0,95-1,5)	(2,1-2,6)
3 - Średniego stopnia	30-59	35-70 (3,85-7,7)	2,7-4,6 (0,95-1,5)	8,5-10,5 (2,1-2,6)
4 - Znacznego stopnia	15-29	70-150 (7,7-16,5)	2,7-4,6 (0,95-1,5)	8,4-9,5 (2,1-2,4)
5 - Szybka niewydolność nerek (dializoterapia)	<15	150-300 (16,5-33)	3,5-5,5 (1,1-1,8)	8,4-9,5 (2,1-2,4)

iPTH- *intact Parathormon* - całkowity parathormon (suma stężeń parathormonu i fragmentu jego łańcucha aminokwasowego).

W pierwszym i drugim stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek monitorowanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej nie jest zalecane poza osobami, u których występują zmiany kliniczne i objawy mogące sugerować wystąpienie takich zaburzeń (zmiany kostne). W trzecim stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek ocena stężenia fosforu i wapnia powinna odbywać się co 6.-12. miesięcy, w czwartym stadium zaawansowania choroby co 3.-6. miesięcy, a u pacjentów chorych przewlekłe dializowanych (stadium: 5D) co 1.-3. miesiące [43].

2.5. Epidemiologia

W poniższym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne dane dotyczące epidemiologii analizowanego schorzenia.

Przewlekła choroba nerek jest obecnie postrzegana jako choroba cywilizacyjna, ponieważ dotyczy ponad 10% populacji krajów wysokorozwiniętych [62]. Z każdym rokiem choroba ta staje się coraz bardziej istotnym problemem społecznym i ekonomicznym. Z danych zawartych w badaniach epidemiologicznych (zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznawania tego zespołu chorobowego) wynika, że ponad 600 milionów osób na całym świecie znajduje się w jednym ze stadiów przewlekłej choroby nerek [91]. W grupie chorych z przewlekłą niewydolnością nerek stwierdza się istotną śmiertelność i chorobowość, a także obniżoną jakość życia. Ponad połowa zgonów wśród osób z przewlekłą chorobą nerek następuje z przyczyn sercowo-naczyniowych [63].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie częstości występowania przewlekłej choroby nerek w różnych krajach, w których przeprowadzono badania epidemiologiczne [59].

Tabela 4. Występowanie przewlekłej choroby nerek w przeciętnej populacji w Polsce i na świecie [59] oraz średnia szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce i na świecie [90], [93].

Przewlekła choroba nerek występująca w przeciętnej populacji [59]		
Kraj	Akronim badania	Przewidywany udział przewlekłej choroby nerek w populacji
Australia	AUSDIAB	11%
Holandia	PREVEND	7%
Japonia	OKINAWA	5,3% (białkomocz)
Norwegia	HUNT	4,98%
USA	NHANES III	11%
Polska	POLNEF	6,9-16%*
Szacunkowe liczniki pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [90], [93]		
Region	Liczba pacjentów (mln) średnio minimum – maksimum	
Świat	600 382 – 873	
Polska	4,24 2,7 – 6,2	

*w badaniu POLNEF zwiększona albuminuria występowała u 16% badanych, w tym u 6,9% wynosiła ona powyżej 30 mg/dl.

Z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnich latach wynika, że przewlekła choroba nerek jest rozpowszechniona na całym świecie i dotyczy 6–16% populacji z różnych krajów (patrz wyniki przedstawione powyżej) [59].

W populacji polskiej przewlekła choroba nerek dotyczy ponad 4,5 miliona osób, co potwierdzają wyniki badania o akronimie POLNEF oraz późniejsze przesiewowe badania prowadzone w różnych regionach Polski [91]. W Polsce, w badaniu pilotażowym o akronimie POLNEF, przeprowadzonym w 2004 roku (na grupie liczącej blisko 2,5 tysiąca osób), cechy uszkodzenia nerek (zwiększone stężenie albumin w moczu i/lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi) stwierdzono u 16% osób poddanych badaniu [59]. Częstość albuminurii wzrastała stopniowo wynosząc w najmłodszej grupie wiekowej mężczyzn do 8,8%, w grupie wiekowej 50-59 lat do 21,7% i w najstarszej grupie wiekowej do 32%. U kobiet częstość albuminurii wahała się od 18% w najmłodszej grupie wiekowej do 15% w najstarszej grupie wiekowej. Spośród 2 471 osób uczestniczących w badaniu, 481 chorych wymagało konsultacji z nefrologiem, a 96% spośród tych przypadków uznano za osoby cierpiące na przewlekłą chorobę nerek [64].

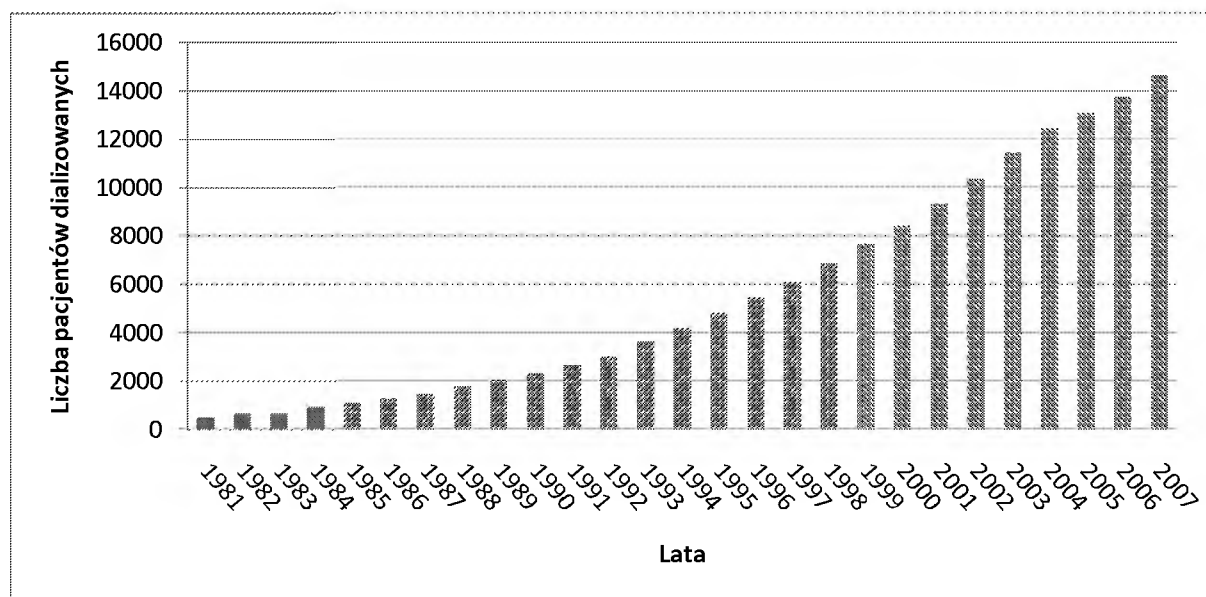
W 2007 roku przeprowadzono ponownie badanie POLNEF, do którego zaproszono wszystkich uczestników z rozpoznaną w 2004 roku przewlekłą chorobą nerek. Celem pracy była próba oceny stopnia progresji przewlekłej choroby nerek wśród uczestników programu POLNEF. W badaniu z 2007 roku uczestniczyło 318 osób (69,7% populacji z rozpoznaną w 2004 roku przewlekłą chorobą nerek).



W roku 2007 w porównaniu z rokiem 2004 istotnie statystycznie zmniejszyła się liczba chorych w pierwszym stadium przewlekłej choroby nerek, natomiast znamienne wzrósł udział pacjentów w drugim lub trzecim stadium przewlekłej choroby nerek. Stwierdzono również istotny statystycznie spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) o 6,4 ml/min/1,73m² w ciągu 3 lat, nieco większy u mężczyzn (6,7 ml/min/1,73 m²) niż u kobiet (6,17 ml/min/1,73 m²). Spośród 395 uczestników badania o akronimie POLNEF, którym w 2004 roku zalecono opiekę nefrologiczną przez 3 lata skorzystało z niej jedynie 25 osób (6,3%). U tych pacjentów spadek wskaźnika filtracji kłębuszkowej był istotnie mniejszy i wynosił 5,2 ml/min/1,73 m². Badanie o akronimie POLNEF 2007 dotyczyło małego wycinka populacji, ale należy podkreślić, że jest pierwszym prospektywnym, badaniem populacyjnym w Polsce [65].

Według publikowanych corocznie Raportów o Stanie Dializoterapii i Transplantologii w Polsce gwałtownie zwiększa się liczba chorych wymagających dializoterapii — nawet o 10% rocznie [62].

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek dializowanych w Polsce w latach 1981-2007.



Wykres 1. Liczba chorych z przewlekłą niewydolnością nerek dializowanych w Polsce w latach 1981-2007 [66].

Powyższe dane wskazują na tendencję wzrostową w odniesieniu do liczby pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy w latach 1981-2007 byli dializowani w Polsce. Na początku 1981 roku dializowano zaledwie 497 osób, natomiast na końcu 2007 roku już 14 645 chorych [66]. Z kolei nowsze dane z roku 2008 i 2009 mówią, że liczba dializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wynosiła odpowiednio 15 980 [91] oraz 16 520 osób [91], [94].



Mając na uwadze sytuację epidemiologiczną, należy z całą mocą podkreślić, że przewlekła choroba nerek jest problemem znacznie częstszym niż dotychczas przypuszczano.

Dane epidemiologiczne wskazują, że pomimo postępów w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w postaci: zastosowania diety z ograniczoną ilością fosforu, adekwatnej dializoterapii, związków wiążących fosforany, nowych pochodnych witaminy D (parykalcitol), nadal około 50% pacjentów dializowanych ma hiperfosfatemie przy stężeniu fosforu w surowicy krwi powyżej 5,5 mg/dl [66].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wartości fosfatemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007.

Tabela 5. Wartość fosfatemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007 [66].

Rok	Poziom fosforanów w surowicy [mg/dl]					
2003	<5,0	5,1-6,0	6,1-7,5	7,6-9,0	>9,0	
Pacjenci [%]	37	22	23	12	6	
2004	<3,5	3,6-5,5	5,6-6,0	6,1-7,5	7,6-9,0	>9,0
Pacjenci [%]	10	39	13	22	11	5
2005	<5,5	5,6-6,0	6,1-7,5	7,6-9,0	>9,0	
Pacjenci [%]	49	14	22	10	5	
2006	<5,5	5,6-6,0	6,1-7,5	7,6-9,0	>9,0	
Pacjenci [%]	50,5	12,5	22,5	10	4,5	
2007	3,5	3,6-5,5	5,6-6,0	6,1-7,5	7,6-9,0	>9,0
Pacjenci [%]	>9,5	42,5	12	21	9	5

Badanie poziomu fosforanów (dane z 2007 roku) wykazało, że 48% pacjentów ma podwyższony poziom fosforanów w surowicy krwi, w tym 14% charakteryzuje się wystąpieniem istotnej hiperfosfatemie przy stężeniu fosforu w surowicy krwi powyżej 7,5 mg/dl. Jednakże z roku na rok maleje odsetek pacjentów z wysokim stężeniem fosforanów w surowicy krwi [66].

Ważnym problemem jest także niedostateczna kontrola poziomu wapnia w surowicy krwi u pacjentów z hiperfosfatemią towarzyszącą przewlekłej niewydolności nerek.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wartości kalcemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Tabela 6. Wartość kalcemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007 [66].

Rok	Poziom wapnia w surowicy [mg/dl]			
	<8,0	8,1-9,6	9,6-10,5	>10,5
2003	<8,0	8,1-9,6	9,6-10,5	>10,5
Pacjenci [%]	16	51	25	8
2004	<8,4	8,4-9,5	9,6-10,5	>10,5
Pacjenci [%]	25,5	48	21,5	5
2005	<8,4	8,4-9,5	9,6-10,5	>10,5
Pacjenci [%]	29	50	17	4
2006	<8,4	8,4-9,5	9,6-10,5	>10,5
Pacjenci [%]	32,5	49,5	15	3
2007	<8,4	8,4-9,5	9,6-10,5	>10,5
Pacjenci [%]	34	50	13	3

Badania poziomu wapnia w surowicy (dane z 2007 roku) wykazują znamienny spadek odsetka pacjentów z podwyższonym jego stężeniem (powyżej 9,5 mg/dl) od roku 2003 do roku 2007 z 33% do 16% [66].

Dane epidemiologiczne wskazują również na niedostateczną kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Według ogólnoswiatowej analizy przeprowadzonej na podstawie wyników badania o akronimie DOPPS (ang. *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) 51,6% chorych przewlekłe dializowanych charakteryzuje się wystąpieniem hiperfosfatemii, a tylko 7,6% z nich ma niższe niż zalecane stężenie fosforu [41], [78].

Według badania o akronimie DOPPS II przeprowadzonego wśród chorych hemodializowanych we Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych zaledwie u 44% pacjentów odnotowano zalecane stężenie fosforanów. Zwrócono także uwagę, że liczba pacjentów, którzy osiągnęły zalecane wartości fosforanów pozostaje nadal na niezadawalającym poziomie [73].

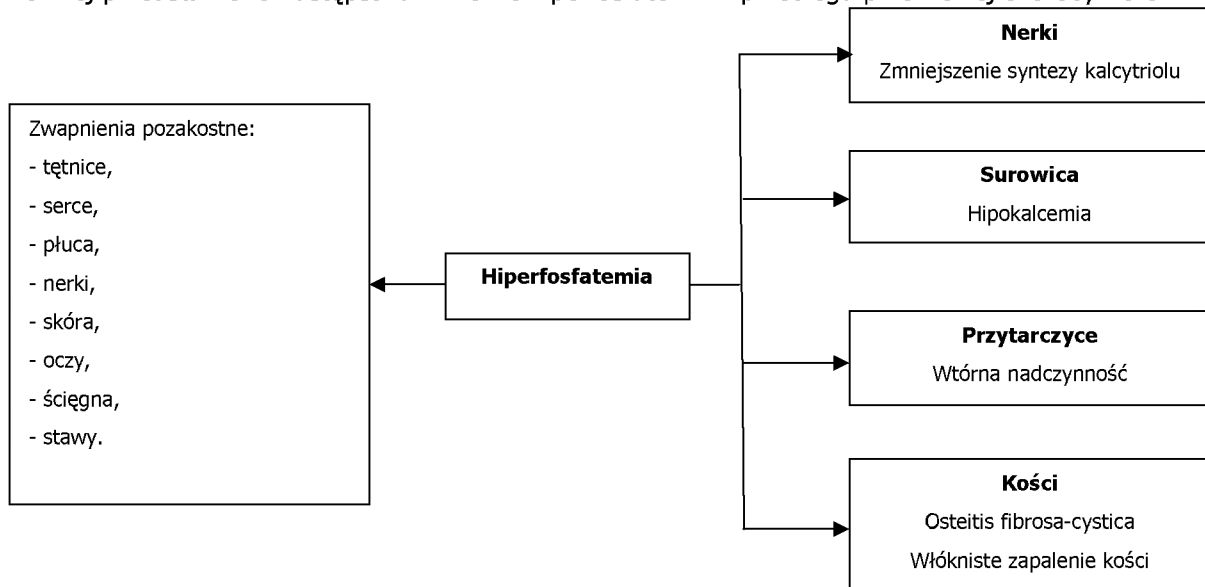
Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że u 50% hemodializowanych pacjentów stężenie fosforanów w surowicy krwi wynosi powyżej 6,0 mg/dl, a u 25% pacjentów wynosi powyżej 7,4 mg/dl [86].

Badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych w 1998 roku wśród ponad 6 000 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wykazały, że u chorych ze stężeniem fosforanów w surowicy krwi większym niż 6,5 mg/dl ryzyko śmierci jest o 27% większe w porównaniu do pacjentów o stężeniu mniejszym niż 6,5 mg/dl. Te same badania wykazały, że u pacjentów, u których iloczyn stężeń wapnia i fosforu wynosi powyżej 72 mg²/dl² ryzyko śmierci jest o 34% większe w stosunku do tych ze stężeniami od 42 do 52 mg²/dl² [86].

2.6. Rokowanie

Hiperfosfatemia jest jedną z wielu przyczyn wystąpienia zaburzeń mineralnych i powikłań kostnych u chorych z przewlekłą chorobą nerek [73]. Hiperfosfatemia wpływa na pojawienie się hiperkalcemii pobudzającej sekrecję parathormonu, ale też supresję syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sprzyjającą rozrostowi przytarczyc. Może być także przyczyną rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc [67].

Poniżej przedstawiono następstwa kliniczne hiperfosfatemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek.



Schemat 1. Następstwa kliniczne hiperfosfatemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek [69].

Wysoki poziom fosforanów i podwyższona wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego mogą być odpowiedzialne za powstawanie metastatycznych zwapnień (tj. odkładanie się złogów fosforanu wapnia w tkankach pozakostnych) [56]. Patologia ta jest opisywana jako guzowata kalcyfikacja tkanek miękkich (choroba Teutschlandera), mocznicowa wapnica guzowata, zwapnienia metastatyczne lub przerzutowe. Ogniska zwapnień tkanek miękkich lokalizują się zazwyczaj w okolicy: łokci, dłoni, bioder, stawów. Zmiany te mogą powodować określone objawy kliniczne poprzez uciski nerwowców bądź upośledzenie ruchomości stawów [69].

Poważny problem stanowią zwapnienia narządowe. Odnotowuje się przypadki wystąpienia zwapnienia w mięśniu sercowym, płucach, nerkach, naczyniach obwodowych, żołądku, mięśniach szkieletowych, jamie otrzewnej [69].

Wskutek tworzenia się zwapnień w obrębie płuc dochodzi do zmniejszenia pojemności życiowej, nasila się włóknienie, rozwija się nadciśnienie płucne. Z kolei **zwapnienia w nerkach nasilają postęp przewlekłej choroby nerek i przyspieszają rozwój schyłkowej niewydolności nerek.**



Szczególnie duże znaczenie mają zwapnienia naczyniowe (obejmują małe i duże tętnice, prawie nigdy żyły) [69]. Zwapnienie tętnic typu mięśniowego może obejmować zarówno błonę wewnętrzną, jak i błonę środkową. Oprócz kalcyfikacji ścian naczyń tętnicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek można zauważyć także wapnienie zastawek. Szczególnie często zmiany obejmują pierścień zastawki mitralnej. Nasilenie kalcyfikacji naczyń i zastawek u chorych hemodializowanych jest skorelowane z częstością występowania powikłań sercowo-naczyniowych, dodatkowo jest czynnikiem rokowniczym umieralności sercowo-naczyniowej [74].

Hiperfosfatemia i podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy stanowią także niezależne czynniki ryzyka zgonu pacjentów dializowanych [66].

Zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem fosforanów w surowicy krwi, a śmiertelnością przedstawiono w tabeli poniżej, na podstawie analizy stężenia fosforu u ponad 6 000 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Analizę przeprowadzono na podstawie badań Block'a [86].

Tabela 7. Zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem fosforanów we krwi a śmiertelnością [86].

Clasificación	Grupos Block'a (de 5 grup)	Peziom fosforanów (mg/dl)	Peziom fosforanów (mmol/l)	Zależność ryzyka umieralności
Łagodna	1	<4,5	<1,44	1,00
Umiarkowana	2	4,6 – 5,5	1,45 – 1,79	1,00
	3	5,6 – 6,5	1,80 – 2,10	1,02
Ostra	4	6,5 – 7,8	2,11 – 2,53	1,18
	5	>7,9	>2,54	1,39

Przyjmując względne ryzyko zgonu w grupie pacjentów ze stężeniem fosforanów w zakresie 1,1-5,5 mg/dl za 1 autorzy stwierdzili, że rośnie ono do 1,18 przy fosfatemii pomiędzy 6,6 i 7,8 mg/dl oraz do 1,39 przy stężeniu fosforanów od 7,9 do 16,9 mg/dl [86].

Długotrwała hiperfosfatemia przyczynia się również do wzrostu poziomu iloczynu stężeń wapnia i fosforu (Ca x P), który jest związany z przerzutowym wapnieniem i jest osadem wapnia w tkankach miękkich, stawach, naczyniach krwionośnych i narządach wewnętrznych. Wysoki poziom iloczynu stężeń wapnia i fosforu towarzyszy zwiększonemu występowaniu problemów sercowo-naczyniowych i wyższemu współczynnikowi umieralności u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [86].

Przyjmując jako punkt odniesienia ryzyko zgonu wynoszące 1 przy wartościach indeksu wapniowo-fosforanowego w zakresie 43-52 mg²/dl² stwierdzono, że rośnie ono do 1,13 przy wskaźniku pomiędzy 61 a 72 mg²/dl² oraz do 1,34 w zakresie od 73 do 132 mg²/dl² [86].



2.7. Leczenie

Hiperfosfatemia jest jednym z najczęstszych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, które towarzyszą przewlekłej chorobie nerek [41], [69]. Zaburzenie to pojawia się najczęściej już przy spadku przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała [41] (na podstawie referencji [69]: 50-60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, co odpowiada 3. stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek), a nasilenie tego zaburzenia zwiększa się w kolejnych etapach przewlekłej choroby nerek [41], [69] (u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, czyli w 5. stadium zaawansowania choroby dotyczy już większości chorych [69]). Należy jednak wyraźnie podkreślić, że **hiperfosfatemia nie stanowi jedynego celu leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, które współistnieją w przypadku przewlekłej choroby nerek, ale jej zwalczenie należy traktować jako kluczowy element takiego postępowania** [41]. Ponadto, hiperfosfatemia wymaga prowadzenia działań wielokierunkowych w zakresie zarówno profilaktyki, jak i leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Z jednej strony ważna jest właściwa edukacja pacjenta na temat zagrożeń związanych z tym powikłaniem, jak również z drugiej strony zwrócenie uwagi zespołom lekarskim na problem hiperfosfatemii i wprowadzenie wczesnego jej leczenia [69].

Celem leczenia hiperfosfatemii jest redukcja stężenia fosforanów w surowicy krwi do wartości optymalnych: 0,9-1,5 mmol/l (2,7-4,6 mg/dl) w przypadku przewlekłej choroby nerek w 3. i 4. stadium zaawansowania [41], [74] oraz 1,1-1,8 mmol/l (3,5-5,5 mg/dl), a iloczyn wapniowo-fosforanowy osocza <55 mg²/dl² w przypadku 5. stadium zaawansowania choroby (u chorych przewlekłe dializowanych) [41], [69].

Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek obejmuje:

- w przypadku osób niedializowanych i dializowanych
 - postępowanie dietetyczne w zakresie redukcji podaży fosforanów w pożywieniu [41], [68], [69], [71],
 - zastosowanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym [41], [68], [69], [71];
- w przypadku osób dializowanych
 - zapewnienie odpowiedniej dializoterapii [68], [69],
 - ściśle monitorowanie leczenia u chorych dializowanych poprzez comiesięczne oznaczenie stężenia wapnia i fosforanów oraz cokwartalne oznaczenie parathormonu we krwi [69].

Dieta. Zaleca się ograniczenie podaży fosforanów w pożywieniu do 800-1000 mg/dobę [68]. Dobowe zapotrzebowanie na fosfor u osoby dorosłej wynosi 700-900 mg, podczas gdy tak zwana „zachodnia”



dieta dostarcza przeciętnie 1000-1200 mg fosforu na dobę, z czego 800 mg jest wchłaniane [71]. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek powinni zmniejszyć spożycie pokarmów bogatych w fosfor (tj.: nabiał, napoje typu cola, żywność konserwowana) [68]. Rekomendowane jest także zapewnienie dziennej podaży wapnia nie większej niż 2,0 g [70].

Preparaty wiążące fosforany. Podział preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym oparty jest na obecności lub braku w ich cząsteczce atomów metali. Obecnie stosowanymi lekami z tej grupy są preparaty oparte na: związkach wapnia, glinu, magnezu czy lantanu. Do grupy leków nie zawierających metali zaliczono natomiast sewelamer [70]. *Wybór metody leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zależy od stopnia nasilenia zaburzeń metabolizmu wapniowo-fosforanowego, bezpieczeństwa i skuteczności danego leku* [67].

Związki wapnia. Do związków wapnia stosowanych w terapii hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek należą węglan wapnia i octan wapnia (cytrynian wapnia nie jest obecnie rekomendowany). Zauważono, że octan wapnia jest trochę bardziej skuteczny od węglanu wapnia. Może to wynikać z faktu, iż węglan wapnia działa głównie w kwaśnym pH, a większość chorych ma achlorhydrię lub przyjmuje leki będące blokerami receptora H2. Z kolei octan wapnia działa zarówno w pH kwaśnym jak i alkalicznym. Dzięki temu wymagana dawka octanu wapnia jest o 50% mniejsza od dawki węglanu wapnia [68]. Doustnych preparatów wapnia nie należy stosować u chorych z hiperkalcemią (stężenie wapnia całkowitego, skorygowanego względem stężenia albumin w surowicy krwi jest powyżej 10,2 mg/dl [2,54 mmol/l]). Przeciwwskazaniem do stosowania preparatów wiążących fosforany zawierających wapń u pacjentów dializowanych jest stężenie parathormonu w surowicy krwi poniżej dolnej granicy normy, czyli 150 pg/dl stwierdzone na podstawie dwóch kolejnych pomiarów. W przypadku chorych z niedoczynnością przytarczyc zwiększone jest ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości [67]. Wyniki badań klinicznych (nie podano, których dokładnie) potwierdzają, że węglan wapnia i octan wapnia są równie skuteczne w zapobieganiu hiperfosfatemii. Związki wapnia wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym są dobrze tolerowane przez chorych [67]. Leki z tej grupy są obecnie wykorzystywane najczęściej w leczeniu hiperfosfatemii. Na świecie stosowane są rutynowo węglan wapnia lub octan wapnia, z czego w Polsce dostępny jest obecnie jedynie węglan wapnia [41].

Związki glinu. Związki glinu (wodorotlenek glinu) są skutecznymi lekami stosowanymi w terapii hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jednakże ze względu na dużą toksyczność związaną z odkładaniem się glinu w różnych tkankach zaleca się ich stosowanie jedynie w przypadku pojawienia się zagrażającej życiu hiperfosfatemii (stężenia fosforu w surowicy krwi powyżej 8,5 mg/dl) [67]. Dłuższe stosowanie wodorotlenku glinu prowadzi do wystąpienia zmian w kościach (osteomalacja), w mózgu (encefalopatia glinowa), w szpiku kostnym (nasilenie niedokrwistości) [70].



Związki magnezu. Związki magnezu są stosowane jako leki uzupełniające, bądź składniki leków złożonych (w połączeniu z solami innych metali) ze względu na niewielką zdolność wiązania fosforanów, znaczne wchłanianie jelitowe i częste działania niepożądane (biegunki, hipermagnezemia) [67]. Nieliczne badania potwierdziły skuteczność węglanu magnezu w leczeniu hiperfosfatemii oraz w hamowaniu zwapnień naczyń [72].

Związki żelaza. Związki żelaza dobrze wiążą fosforany, wykazują mało działań niepożądanych, jednak dane na temat ich skuteczności pochodzą głównie z badań na zwierzętach i u nielicznych pacjentów [68].

Chlorowodorek sewelameru. Stosowanie chlorowodoru sewelameru jest wskazane zwłaszcza w przypadku obecności zwapnień w obrębie naczyń i tkanek miękkich oraz hiperkalcemii czyli w sytuacji, w której przeciwwskazane jest stosowanie związków wapnia. Należy uważać na stosowanie tego leku u pacjentów z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego, przebytych ciężkich operacjach chirurgicznych przewodu pokarmowego, z czynnymi zmianami zapalnymi jelit, z ciężkim porażeniem motoryki żołądka [67]. Badania kliniczne wskazują na podobną skuteczność sewelameru i preparatów wapniowych w obniżaniu stężeń fosforanów w surowicy przy mniejszym ryzyku hiperkalcemii i nadmiernej redukcji parathormonu w przypadku sewelameru. Po podaniu sewelameru zauważono także redukcję stężenia cholesterolu LDL [56]. Chlorowodorek sewelameru może wiązać kwas moczowy wpływając na zmniejszenie jego stężenia w surowicy krwi. W badaniach klinicznych zaobserwowano, że chlorowodorek sewelameru spowalnia postęp zwapnień w sercu i naczyniach oraz może mieć korzystny wpływ na stan kości hemodializowanych. Z uwagi na wysoki koszt terapii za pomocą chlorowodoru sewelameru lek ten stosuje się alternatywnie lub uzupełniająco z preparatami wiążącymi fosforany zawierające wapń [67].

Węglan lantanu. Jest to nowy związek, niedawno wprowadzony do leczenia hiperfosfatemii [68].

Węglan lantanu jest zalecany do stosowania zwłaszcza u pacjentów z współistniejącą hiperkalcemią, **obecnością zwapnień metastatycznych** i stężeniem parathormonu w surowicy krwi obniżonym poniżej dolnej granicy normy [67] (w zależności od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek: 1.-2. – poniżej 60 pg/ml; 3. - poniżej 35 pg/ml; 4. - poniżej 70 pg/ml; 5. - poniżej 150 pg/ml [69]). Pokrewieństwo chemiczne lantanu i glinu sprawia, że lantan podobnie jak glin może być kumulowany w tkankach oraz narządach wewnętrznych (wątrobie, kościach, mózgu) [67]. Jedynie 0,00005% doustnej dawki węglanu lantanu jest absorbowana w przewodzie pokarmowym, dlatego ryzyko jego kumulacji w organizmie jest bardzo małe [68]. Węglan lantanu wchłonięty z przewodu pokarmowego wydalany jest w 80% z żółcią, dlatego stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek, a także zastosowanie dializy nie mają wpływu na stężenie leku w surowicy krwi [58]. **W porównaniu do innych preparatów wiążących fosforany z pożywienia w**



przewodzie pokarmowym węglan lantanu charakteryzuje się podobną skutecznością w zakresie zmniejszania hiperfosfatemii, ale rzadziej prowadzi do hiperkalcemii i w większym stopniu zmniejsza iloczyn stężeń wapnia i fosforu nieorganicznego w surowicy krwi oraz koryguje stężenie parathormonu [67]. Rzadsze występowanie hiperkalcemii dzięki zastosowaniu preparatów niewapniowych, takich jak węglan lantanu pozwala ograniczyć ryzyko zwapnień pozakostnych i mieć nadzieję na hamowanie zwapnień naczyniowych, co z kolei powoduje zmniejszenie częstości powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych [76]. Obecnie przeprowadzane badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo i tolerancję węglanu lantanu. W badaniach tych nie odnotowano niekorzystnego wpływu leczenia węglanem lantanu na parametry hematologiczne, nie potwierdzono uszkadzającego wpływu węglanu lantanu na wątrobę czy ośrodkowy układ nerwowy [56]. Postać produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) i duża zdolność zawartego w nim lantanu do wiązania fosforu organicznego sprawiają, że pożądane zmniejszenie stężenie fosforu w surowicy krwi można uzyskać stosując mniejszą liczbę tabletek w porównaniu z innymi preparatami wiążącymi fosforany [67].

Poniżej zaprezentowano porównanie najczęściej stosowanych związków wiążących wapń w przewodzie pokarmowym.

Inne związki mogące wiązać fosforany. Do związków wiążących fosforany zaliczono także kolestilan stosowany jako lek odchudzający, który odpowiada także za obniżenie poziomu fosforu w surowicy krwi [68]. Innymi lekami odpowiadającymi za obniżenie stężenia fosforu są: nikotynamid, kwas nikotynowy, niceritorol. Jednakże dane odnośnie skuteczności stosowania tych leków wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek są ograniczone (badania dotyczą małych grup pacjentów) [68].

Kalcymimetyki. Stosowanie cynakalcetu powoduje zmniejszenie stężenia parathormonu i pośrednio obniżenie stężenia fosforu. Jednak przy przyjmowaniu cynakalcetu powinno się zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii [68].

Pochodne witaminy D. W Polsce dostępne są obecnie dwie postacie aktywnej witaminy D tj. kalcytriol (1,25- dihydroksycholekalcyferol) oraz alfakalcydol (1-a-hydroksycholekalcyferol). Pierwszy z tych preparatów dostępny jest w postaci zarówno doustnej, jak i pozajelitowej, drugi tylko w doustnej. Dawka początkowa preparatu zawierającego aktywną postać witaminy D wynosi najczęściej 0,25 µg/dzień (w przypadku zarówno kalcytriolu, jak i alfakalcydolu), jednak leczenie takie jest przeciwwskazane, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi przekracza górną granicę normy [41], [79] (w zależności od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek: 1.-3. – powyżej 10,5 mg/dl; 4.-5. – powyżej 9,5 mg/dl [69]). U chorych dializowanych podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest wskazane, gdy stężenie parathormonu w osoczu krwi przekracza 300 pg/ml.

Optymalne dializy. Standardowe dializy częściowo usuwają fosfor, jednak w sposób niedostateczny. Codzienne nocne dializy i wydłużone dializy pozwalają na lepszą kontrolę fosfatemii. Coraz



powszechniej stosowana jest hemodiafiltracja, która pozwala na skuteczną kontrolę stężenia fosforanów u pacjentów ze schyłkową postacią niewydolności nerek [68].

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przeszukano strony internetowe takich organizacji jak:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) [41], [42], [43],
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [20], [21],
- *European Renal Best Practice* (ERBP) [45],
- *UK Renal Association* [46],
- *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [47], [53], [79],
- *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48],
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [49].

Dodatkowo przeszukano także strony internetowe: Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) [44], *Alberta Health Services* [50], *World Health Organization* (WHO) [51], gdzie nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Ponadto, w bazie medycznej *PubMed* odnaleziono publikacje dotyczącą europejskich wytycznych dotyczących leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek [52].

2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, uaktualnienie danych 2007 [41]

Zalecenia te stanowią uaktualnioną publikację rekomendacji Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z lat 2002, 2004 i 2005. Podobnie jak zalecenia wydane w roku 2004 i 2005 ogólne zasady postępowania oparto na wytycznych amerykańskich opracowanych przez *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (w latach 2002-2007).

W przypadku wystąpienia choroby nerek konieczna jest ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej i podjęcie właściwego leczenia mającego na celu uzyskanie optymalnych wartości stężenia fosforanów w osoczu krwi (szczegółowe omówienie zakresu optymalnych wartości stężenia fosforanów w osoczu krwi, jak również metod leczenia, które pozwalają je osiągnąć przedstawiono w rozdziale 2.4. i 2.7.).

Związki wapnia są stosowane najczęściej w przypadku wystąpienia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zaleca się stosowanie związków wapnia w leczeniu początkowym



hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3. i 4. stadium zaawansowania choroby. **W leczeniu początkowym w 5. stadium zaawansowania przewlekłej niewydolności nerek można stosować preparaty** zawierające wapń jak i **niewapniowe, chociaż nowe badania kliniczne i analizy farmakoekonomiczne wskazują na potrzebę wyboru w pierwszej kolejności tych ostatnich.** Preparatów zawierających związki wapnia nie należy stosować u chorych z hiperkalcemią (stężenie wapnia całkowitego skorygowane względem stężenia albumin powyżej 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l) lub, gdy stężenie parathormonu (chorzy dializowani) jest niższe niż 150 pg/ml (16,5 pmol/l) ze względu na wzrost ryzyka rozwoju adynamicznej choroby kości. Grupa Robocza nie rekomenduje stosowania preparatów zawierających związek glinu (m.in. chlorowodorek glinu) u chorych z niewydolnością nerek ze względu na duże ryzyko zatrucia glinem, objawiających się osteopatią i encefalopatią glinową. U osób dializowanych dopuszczalne jest przyjmowanie związków glinu jedynie przez krótki okres czasu (dni-tygodnie) jako element leczenia ratunkowego. **Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania węglanu lantanu potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo.** Konieczne wydaje się jednak kontynuowanie kolejnych badań, które umożliwią wyciągnięcie wniosków na podstawie długotrwałej obserwacji. Polskie Towarzystwo Nefrologiczne nie zaleca stosowania preparatów zawierających sole żelaza ze względu na ryzyko wystąpienia biegunki, co może być przyczyną niedożywienia i zaburzeń elektrolitowych. Chlorowodorek sewelameru powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu lub z preparatami wiążącymi wapń do korygowania hiperfosfatemii u chorych w stadium 5. przewlekłej choroby nerek. W stadium 3. i 4. przewlekłej choroby nerek chlorowodorek sewelameru należy stosować przede wszystkim w przypadkach współwystępowania hiperkalcemii (po wykluczeniu innych przyczyn jej powstania np. zażywania preparatów witaminy D) lub w ciężkich zaburzeniach gospodarki fosforanowo-wapniowej.

U chorych dializowanych otrzewnowo do zwalczania hiperfosfatemii zaleca się stosowanie preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym niezawierających wapnia np. chlorowodoru sewelameru.

Poniżej przedstawiono strategię wyboru leków wiążących fosforany w zależności od występujących czynników ryzyka, które należy brać pod uwagę.

Tabela 9. Czynniki ryzyka, które należy brać pod uwagę przy wyborze preparatów wiążących fosforany [41].

Czynnik ryzyka	Leczyć z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany
Podwyższone stężenie fosforu powyżej 5,5 mg/dl (powyżej 1,78 mmol/l)	Niezawierających wapnia lub zawierających wapń
Zaawansowane zwapnienia naczyń (zaawansowane zwapnienia naczyń i/lub innych tkanek miękkich)	Niezawierających wapnia
Hiperkalcemia, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10,2 mg/dl (powyżej 2,55 mmol/l)	Niezawierających wapnia

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Gdy u chorego występuje zmiana ryzyka	Leczyć z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany
Stężenie natywnego parathormonu w osoczu poniżej wartości docelowych poniżej 150 pg/ml (poniżej 15,8 pmol/l) w dwóch kolejnych pomiarach	Niezawierających wapnia

Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii, 2009 [42], 2010 [43]

Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w zakresie postępowania w zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej w przewlekłej chorobie nerek są jedynie stanowiskiem redagujących go ekspertów i zostały opracowane na podstawie wyników badań klinicznych opublikowanych po opracowaniu zaleceń K/DOQI (ang. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) w latach 2002-2009. Podstawą opracowania tych dokumentów [42], [43] są zalecenia KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) z 2009 roku [48]. Grupa Robocza uważa, że ostateczne decyzje o postępowaniu diagnostycznym i leczniczym w przypadku danego pacjenta musi zawsze podejmować lekarz bezpośrednio się nim opiekujący, a terapia powinna zawsze być zindywidualizowana. Ponadto, stanowisko to dostosowuje równocześnie zalecenia KDIGO do realiów naszego systemu zdrowotnego i dostępności różnych metod diagnostycznych i leczniczych.

Przewlekła choroba nerek w 3.-5. oraz 5D. stadium zaawansowania choroby. Korygowanie hiperfosfatemii w 3.-5. oraz 5D. stadium przewlekłej choroby nerek powinno się odbywać przy zastosowaniu doustnych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Wybór środka zależy od: stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek, występowania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, postaci choroby kości i tolerancji danego leku. Zalecane jest ograniczenie stosowania środków wiążących fosforany zawierających wapń na rzecz preparatów go niezawierających oraz ograniczenie stosowania preparatów witaminy D w przypadku hiperkalcemii. W przypadku wystąpienia zwapnień w układzie sercowo-naczyniowych i w adynamicznej postaci choroby kości i/lub przy utrzymujących się niskich stężeniach parathormonu, nie powinno się stosować wapniowych preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Leki wiążące fosforany zawierające glin nie powinny być stosowane u chorych na przewlekłą chorobę nerek, za wyjątkiem doraźnego, krótkotrwałego leczenia znacznej hiperfosfatemii, odpornej na inne metody leczenia [42], [43]. Dieta chorego z przewlekłą chorobą nerek powinna zapewniać ograniczoną podaż fosforu. U chorych w okresie przewlekłej choroby nerek o 5D. stopniu zaawansowania choroby należy w miarę dostępności wybierać metody dializoterapii umożliwiające skuteczniejsze eliminowanie fosforu z organizmu (np. wydłużone hemodializy, hemodiafiltracja) [43].

Ponadto, w niniejszym stanowisku omówiono również zalecenia praktyki klinicznej w zakresie: korekcji hiperfosfatemii i zaburzeń kalcemii u osób po przeszczepieniu nerki; leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc (w przewlekłej chorobie nerek w 3.-4. stadium zaawansowania, 5D. stadium



zaawansowania, u osób po przeszczepieniu nerki), jednak subpopulacje te nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.

2.8.2. Światowe wytyczne praktyki klinicznej

Stanowisko European Renal Best Practice (ERBP), 2010 [45]

W leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o 3.-5. stopniu zaawansowania (poziom dowodów: 2D – słaba rekomendacja, bardzo niski poziom dowodów) i 5D. stopniu zaawansowania choroby (poziom dowodów: 2B – słaba rekomendacja, umiarkowany poziom dowodów) zaleca się stosowanie preparatów wiążących fosfor. Wybór leku z tej grupy zależy: od stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek, obecności zwapnień związanych z przewlekłą chorobą nerek, stosowania innych terapii, tolerancji danego leku (poziom dowodów: nieokreślony). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o 2.-5D. stopniu zaawansowania choroby, dializowanych z hiperfosfatemią sugeruje się ograniczenie dawek preparatów wiążących fosfor zawierających wapń w przypadku obecności zwapnienia tętnic (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów) i/lub adynamicznej choroby kości (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów) i/lub jeśli stężenie parathormonu występuje na stale niskim poziomie (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o 5D. stopniu zaawansowania choroby, dializowanych zaleca się unikanie preparatów wiążących fosforany zawierający glin ze względu na ryzyko zatrucia glinem (poziom dowodów: 1C – mocna rekomendacja, niski poziom dowodów). W niniejszym wytycznych nie przedstawiono informacji na temat stosowania węgla lantanu.

Wytyczne UK Renal Association, 2010 [46]

Wytyczne *UK Renal Association* dotyczą jedynie diagnostyki schorzeń kostnych w przebiegu przewlekłej choroby nerek. W wytycznych nie opisano metod leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperfosfatemią. Stężenie fosforanów w surowicy pacjentów dializowanych z przewlekłą chorobą nerek powinno zawierać się w przedziale 1,1-1,7 mmol/l (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów).

Wytyczne *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*, 2003 [53], [79], 2005 [47]

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w 2.-4. stopniu zaawansowania choroby (niedializowani). U pacjentów, u których stężenie fosforu i parathormonu nie zawiera się w przedziale docelowym, pomimo ograniczenia podaży fosforu w diecie powinno się zastosować preparaty wiążące fosforany (opinia). W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o 2.-4. stopniu zaawansowania choroby preparaty wiążące fosforany zawierające związki wapnia skutecznie



obniżają stężenie fosforanów (dowody) i mogą być stosowane w terapii początkowej (opinia) [47], [53], [79].

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w 5. stopniu zaawansowania choroby (dializowani).

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5. stopniu zaawansowania choroby preparaty wiążące fosforany zawierające wapń, jak i **niezawierające związków wapnia**, magnezu i glinu (takie jak chlorowodorek sewelameru) **są skuteczne w obniżaniu stężenia fosforu** (dowody) [47], [53], [79]. Jeśli leczenie jednym z tych leków jest nieskuteczne powinno się stosować oba rodzaje preparatów w skojarzeniu (opinia) [79]. Preparaty wiążące fosforany mogą być stosowane jako terapia pierwszego rzutu u noworodków i młodszych dzieci. U starszych dzieci, młodzieży i dorosłych może być stosowany którykolwiek z leków wiążących fosforany (opinia). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5. stopniu zaawansowania dializowanych z hiperfosfatemią (stężenie fosforanów powyżej górnej granicy normy) z powodu stosowania preparatów wiążących fosforany zawierające wapń lub nie zawierających wapnia, żelaza przeprowadzenie dializy powinno być modyfikowane w celu kontroli hiperfosfatemii (opinia). Dawki preparatów wiążących fosforany zawierające wapń powinna być obniżona u pacjentów dializowanych, u których stężenie wapnia jest wyższe niż 10,2 mg/dl [2,54 mmol/l], lub u których stężenie parathormonu jest niższe niż 150 pg/ml (16,5 pmol/L) w dwóch kolejnych pomiarach (dowody). U dorosłych pacjentów z stężeniem fosforu powyżej 7,0 mg/dl (2,26 mmol/l) preparaty wiążące fosforany zawierające glin mogą być stosowane w krótkim okresie czasu (4-6 tygodni) i jedynie przez jeden cykl. Następnie są one zastępowane innymi lekami wiążącymi fosforany (dowody). U dzieci otrzymujących preparaty wiążące fosforany zawierające wapń powinno się unikać jednoczesnego stosowania produktów zawierających cytrynian ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z absorpcją glinu (dowody) [47], [53]. **U chorych z dużymi zwapnieniami naczyń i/lub tkanek miękkich należy stosować leki nie zawierające wapnia** (opinia) [79]. W niniejszym wytycznych nie przedstawiono informacji na temat stosowania węglanu lantanu.

Wytyczne *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2009 [48]*

W leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stopniu zaawansowania choroby (poziom dowodów: 2D – słaba rekomendacja, bardzo niski poziom dowodów) i 5D. stopniu zaawansowania choroby (poziom dowodów: 2B – słaba rekomendacja, umiarkowany poziom dowodów) zaleca się stosowanie preparatów wiążących fosforany. Wybór preparatu wiążącego fosforany zależy od: stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek, występowania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, postaci choroby kości, innych stosowanych terapii, tolerancji danego leku (poziom dowodów: nieokreślony).



Pacjenci (niedializowani) z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stopniu zaawansowania choroby. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stopniu zaawansowania choroby i hiperfosfatemią rekomendowane jest ograniczenie dawki preparatów wiążących fosforany zawierających wapń i/lub dawki kalcytriolu lub analogów witaminy D w przypadku obecności utrzymującej się lub nawracającej hiperkalcemii (poziom dowodów: 1B – mocna rekomendacja, umiarkowany poziom dowodów). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stopniu zaawansowania choroby i hiperfosfatemią rekomendowane jest ograniczenie dawki preparatów wiążących fosforany zawierających wapń w przypadku obecności zwapnienia tętnic (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów) i/lub adynamicznej choroby kości (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów) i/lub jeśli stężenie parathormonu jest stale na niskim poziomie (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3.-5. stopniu zaawansowania choroby zaleca się unikanie długotrwałego stosowania preparatów wiążących fosforany zawierających glin. **Zalecane jest ograniczenie stosowania środków zawierających wapń na rzecz preparatów go niezawierających.**

Pacjenci (dializowani) z przewlekłą chorobą nerek w 5D. stopniu zaawansowania choroby. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5D. stopniu zaawansowania choroby zaleca się unikanie skażenia dializatu glinu w celu zapobiegnięcia zatruciu glinem (poziom dowodów: 1C – mocna rekomendacja, niski poziom dowodów). Ponadto, leki wiążące fosforany zawierające glin nie powinny być stosowane u chorych z przewlekłą chorobą nerek, za wyjątkiem doraźnego, krótkotrwałego leczenia znacznej hiperfosfatemii odpornej na inne metody leczenia. Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek w 3.-5D. stopniu zaawansowania choroby powinni ograniczyć podaż fosforu w diecie podczas leczenia hiperfosfatemii (poziom dowodów: 2D – słaba rekomendacja, bardzo niski poziom dowodów). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5D. stopniu zaawansowania choroby proponuje się wybierać metody dializoterapii umożliwiające skuteczniejsze eliminowanie fosforu z organizmu (poziom dowodów: 2C – słaba rekomendacja, niski poziom dowodów). **Zalecane jest ograniczenie stosowania środków zawierających wapń na rzecz preparatów go niezawierających.** W przypadku wystąpienia zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym i w adynamicznej postaci choroby kości i/lub przy utrzymywaniu się niskich stężeń parathormonu, nie powinno się stosować preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym zawierających wapń.

Wytyczne europejskie, 2005 [52]

Stężenie fosforanów powinno być utrzymane w normie (dowody). W przypadku, gdy stężenie fosforanów w osoczu krwi jest podwyższone podaż fosforanów w diecie powinna być ograniczona do zalecanych poziomów. W przypadku wystąpienia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą



nerek należy optymalizować skuteczność dializy (dowody). W celu kontroli hiperfosfatemii należy podawać preparaty wiążące fosfor nie zawierające glinu (dowody). Podawanie preparatów wiążących fosfor jest niezbędne w celu zmniejszenia absorpcji fosforanu z jelit. W leczeniu pierwszego rzutu powinno się stosować leki wiążące fosfor zawierające związki wapnia (węglan lub octan wapnia). Nie opublikowano danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa środków wiążących fosfor zawierających octan wapnia/związki magnezu wśród pacjentów pediatrycznych. Pacjenci przyjmujący preparaty wiążące fosfor i analogi witaminy D są szczególnie narażeni na rozwój hiperkalcemii, dlatego zaleca się unikanie połączenia tych substancji. Jedynym dostępnym na rynku środkiem wiążącym fosfor nie zawierającym wapnia i glinu jest sewelameru (nie doprecyzowano czy chodzi o chlorowodorek czy o węglan sewelameru). **W randomizowanych badaniach klinicznych węglan lantanu dobrze kontroluje stężenie fosforanów i rzadziej powoduje wystąpienie adynamicznej choroby kości w porównaniu do węglanu wapnia.** Jednakże zwraca się uwagę na brak danych z długoterminowych badań dotyczących wpływu węglanu lantanu na stan kości.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, 2008 [20], 2013 [21]

Wytyczne podkreślają konieczność regularnego monitorowania poziomu wapnia, fosforanów oraz poziomu parathormonu w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4. i 5., zagrożonych chorobą kości, nie rekomendują jednak poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu [20]. Wytyczne z 2013 roku, wobec pacjentów w 5. stadium choroby nerek poddanych dializie, i u których występuje hiperfosfatemia pomimo przyjmowania maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawek preparatów wapniowych, zalecają włączenie do terapii lub całkowite przestawienie pacjentów na niezawierające wapnia preparaty wiążące fosforany. Jednocześnie, w grupie chorych w 5. stadium choroby nerek poddanych dializie, u których poziom fosforu jest prawidłowo kontrolowany przez dietę lub stosowane leki, ale u których obserwuje się wzrost poziomu wapnia ponad górną granicę normy lub niski poziom parathormonu, należy rozważyć włączenie do terapii lub całkowite przestawienie pacjentów na chlorowodorek sewelameru lub węglan lantanu [21].

Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* [49]

W rekomendacjach podkreślono konieczność regularnego monitorowania poziomu wapnia, fosforanów oraz alkalicznej fosfatazy w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. i 4., zagrożonych chorobą kości. Wytyczne zalecają stosowanie preparatów wiążących fosforany (nie podano konkretnych leków) oraz/lub analogów witaminy D w analizowanej populacji.



2.8.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Według stanowiska Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43]; wytycznych opracowanych przez: *European Renal Best Practice* [45]; *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [47], [53], [79], *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48] oraz wytycznych europejskich [52] w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaleca się zastosowanie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym. **Przy wyborze preparatów wiążących należy kierować się stopniem nasilenia zaburzeń metabolizmu wapniowo-fosforanowego, postacią choroby kości, a także bezpieczeństwem stosowania danego leku** [41], [42], [43], [45], [47], [48], [53].

Zgodnie ze stanowiskiem Grupy roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce wyniki przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących stosowania preparatów zawierających węglan lantanu potwierdzają jego skuteczność i bezpieczeństwo. Jednakże wydaje się konieczne kontynuowanie kolejnych badań, które umożliwią wyciągnięcie wniosków na podstawie długotrwałej obserwacji [41], [42], [43]. **Europejskie wytyczne wskazują na wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których węglan lantanu pozwala na skuteczną kontrolę stężenia fosforanów i rzadziej powoduje wystąpienie adynamicznej choroby kości w porównaniu do węglanu wapnia** [52]. W wytycznych *European Renal Best Practice* (ERBP) [45], *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [47], [53], [79] *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48] nie przedstawiono informacji na temat stosowania węglanu lantanu.

Leki zawierające wapń (węglan wapnia i octan wapnia) są obecnie wykorzystywane najczęściej w leczeniu hiperfosfatemii. Na świecie stosowane są rutynowo węglan wapnia lub octan wapnia, z czego w Polsce dostępny jest obecnie jedynie węglan wapnia [41], [42], [43]. W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3. i 4. [41], 3.-5. [42] 2.-4. [43] stopniu zaawansowania choroby z współistniejącą hiperfosfatemią preparaty wiążące fosforany zawierające związki wapnia skutecznie obniżają stężenie fosforanów i mogą być stosowane w terapii początkowej.

Według Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43]; wytycznych opracowanych przez: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48] oraz wytycznych europejskich [52] nie należy stosować preparatów wiążących fosfor zawierających związki wapnia oraz analogów witaminy D u chorych z hiperkalcemią. Sugeruje się także ograniczenie dawek preparatów wiążących fosfor zawierających wapń w przypadku wystąpienia zwapnienia tętnic i/lub adynamicznej choroby kości i/lub niskiego stężenia parathormonu [41], [43], [45], [47], [53], [48]. Podobnie, wytyczne NICE w przypadku wzrostu osoczkowego poziomu wapnia

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



ponad górną granicę normy lub niski poziom parathormonu, zalecają przestawienie pacjentów na preparaty niewapniowe (chlorowodorek sewelameru lub węglan lantanu) [21].

Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43], wytyczne opracowane przez: *European Renal Best Practice* [45], *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* [47], [53], *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* [48] nie rekomenduje stosowania preparatów zawierających związki glinu u chorych z niewydolnością nerek ze względu na duże ryzyko zatrucia glinem. U osób dializowanych dopuszczalne jest przyjmowanie związków glinu jedynie przez krótki okres czasu (dni-tygodnie) [41], [42], [43], [45], [47], [48], [53].



3. Analizowana populacja

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (węglan lantanu, Fosrenol[®]) stanowią pacjenci cierpiący z powodu hiperfosfatemii towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek, którzy są poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [1]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



[REDACTED]

4. Technologia wnioskowana

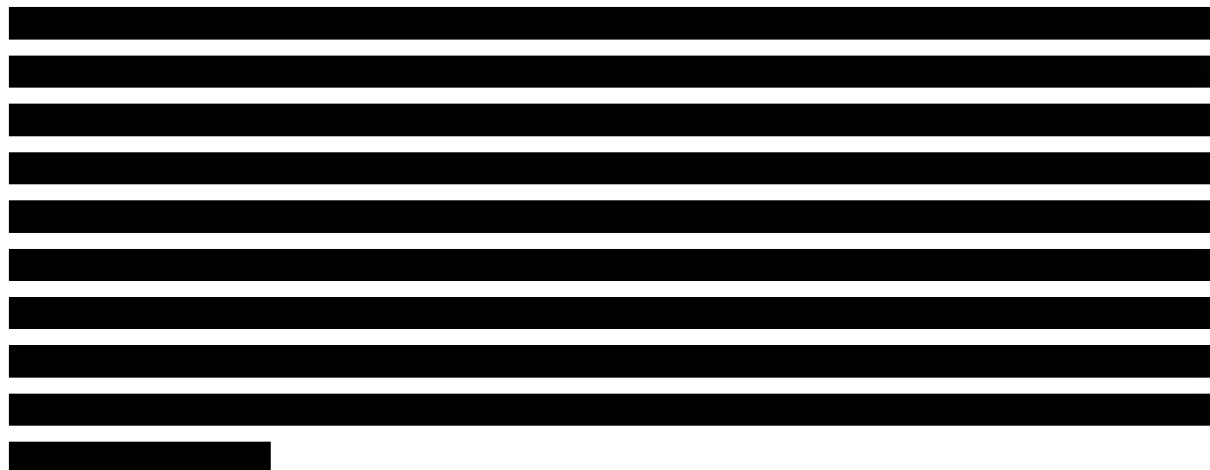
[REDACTED]

W dniu 15 marca 2006 roku Komisja Europejska wydała decyzję rejestracyjną, autoryzującą wprowadzenie produktu leczniczego Fosrenol[®] do obrotu w całej Unii Europejskiej [1].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.



5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)



5.1. Potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu)

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) uznano (szerokie podejście) wszystkie leki stosowane w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Informacje o istniejących lekach stosowanych w terapii tego schorzenia oraz ich rejestracji w Polsce, sposobie podawania czy mechanizmie działania pochodzą z Charakterystyk Produktów Leczniczych odnalezionych na stronach internetowych: Europejskiej Agencji ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), bądź Podmiotu odpowiedzialnego za dany produkt leczniczy.

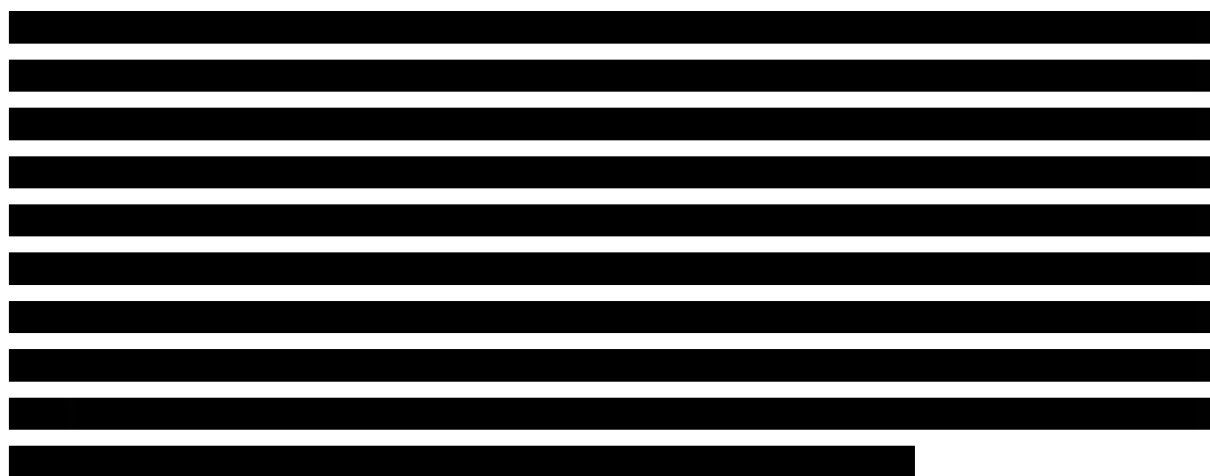
Spśród farmakologicznych metod leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie:

- węglan lantanu (Fosrenol®) [1] – (interwencja wnioskowana);
- chlorowodorek sewelameru (Renagel®) [2], węglan sewelameru (Renvela®) [3];
- związki wapnia:
 - węglan wapnia (Calperos®) [4], (Additiva Calcium®) [5], (Calcium 300 Cytrynowe®) [6];
 - mleczan wapnia (Calcium 200®) [7];
 - laktogluconian wapnia (Calcium 500®) [8];
 - glukonian wapnia (Calcium effervescens®) [9];
 - octan wapnia (Calcifos®) [80];



- wodorotlenek glinu (Alusal®) [10], (Alumaq®) [11];
- cynakalcet (Mimpara®) [81].

Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43] zwraca uwagę na leki zawierające wapń (węglan wapnia i octan wapnia), które są obecnie wykorzystywane najczęściej w leczeniu hiperfosfatemii. Na świecie stosowane są rutynowo węglan wapnia lub octan wapnia, z czego w Polsce dostępny jest obecnie jedynie węglan wapnia [41], [42], [43]; octan wapnia w postaci produktu Calcifos® stanowi jedynie suplement diety.



Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii w Polsce [41], [42], [43], *European Renal Best Practice* [45], *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [47], [53], *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [48] **nie rekomendują stosowania preparatów zawierających związki glinu u chorych z niewydolnością nerek ze względu na duże ryzyko zatrucia glinem.** Ponadto, zgodnie z Zaleceniami Zespołu Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii obowiązującymi w Polsce oraz zaleceniami światowymi wodorotlenek glinu stosowany jest obecnie tylko w „ratunkowym” leczeniu odpornej hiperfosfatemii, tj. przy stężeniu fosforu w surowicy krwi powyżej 8,5 mg/dl (2,75 mmol/l) przez możliwie najkrótszy czas (dni lub najwyżej tygodnie). Związane jest to z jego udokumentowaną toksycznością dla organizmu. W związku z powyższym jako potencjalne komparatory dla węglanu lantanu zostają **wykluczone następujące środki wiążące fosfor zawierające glin:** wodorotlenek glinu (Alusal®) [10], (Alumaq®) [11].

Powyższe zalecenia dotyczące ograniczenia stosowania preparatów glinu do jedynie najcięższych przypadków wynikają z tego, że część podanego doustnie glinu wchłania się ze światła przewodu pokarmowego i ulega deponowaniu w kościach, mózgu oraz innych narządach i tkankach.



Zgromadzony w ustroju glin powoduje patologiczne zmiany m.in. w kościach (osteomalacja), w mózgu (encefalopatia glinowa) i w szpiku kostnym (nasilenie niedokrwistości).

- wodorotlenek glinu – produkt leczniczy Alusal® [10] stosowany w chorobie wrzodowej żołądka, dwunastnicy; stanach zapalnych błony śluzowej żołądka związanych z nadmiarem kwasu solnego (nadkwaśność); objawowym leczeniu zapalenia przełyku, spowodowanego przedostawaniem się zawartości żołądka do przełyku (refluks); produkt leczniczy Alumaq® [11] stosowany w leczeniu objawowym: zapalenia błony śluzowej przełyku i żołądka, zgagi, niestrawności, refluksowego zapalenia przełyku spowodowanego wstecznym zarzucaniem treści pokarmowej do przełyku, przepukliny roztworu przełykowego, pomocniczo w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy;
- część związków wapnia ze względu na ich wskazanie do stosowania w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na wapń (ciąża, laktacja, okresy intensywnego wzrostu u dzieci, rekonwalescencja), leczenie i profilaktykę osteoporozy, wspomagająco w leczeniu chorób alergicznych, po złamaniach kości, przeziębieniu:
 - część preparatów zawierających węglan wapnia (Additiva Calcium®) [5], (Calcium 300 cytrynowe®) [6];
 - mleczan wapnia (Calcium 200®) [7];
 - lakto glukonian wapnia (Calcium 500®) [8];
 - glukonian wapnia (Calcium effervescens®) [9],
- związek wapnia w postaci octanu wapnia (Calcifos®) [80], zalecany dla osób stosujących dietę ubogą w wapń lub szybko tracących jony wapniowe oraz polecany przy zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej w organizmie, jednak nie sprecyzowano jakich dokładnie;
- cynakalceć (produkt leczniczy Mimpara®), który wskazany jest do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. *hyperparathyroidism* - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. *End-Stage Renal Disease* - ESRD) leczonych długotrwale dializą; zmniejszania hiperkalcemii u pacjentów z rakiem przytarczyc, z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia [81]; ponadto, Rada Konsultacyjna przy AOTM w swoim stanowisku z dnia 2 lutego 2009 roku rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych cynakalceciu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą [82].

Żaden schemat leczenia stosowany w terapii hiperfosfatemii w Polsce nie jest obecnie współfinansowany ze środków publicznych [101]. Najtańszym i najczęściej stosowanym preparatem jest węglan wapnia, jednak ze względu na jego działania niepożądane w postaci hiperkalcemii oraz postępującego zwapnienia naczyń część pacjentów wymaga terapii innymi lekami. Preparatami o



porównywalnej skuteczności, które nie powodują działań niepożądanych charakterystycznych dla węglanu wapnia są: lantan oraz sewelamer. Lantan stosowany jest w postaci węglanu, natomiast sewelamer w postaci chlorowodorku sewelameru lub węglanu sewelameru. [REDACTED]

Należy również podkreślić, iż nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania węglanu sewelameru w analizowanej populacji, wytyczne rekomendują natomiast stosowanie sewelameru w postaci chlorowodorku [21], [41], [47], [53], [79].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej poszukiwanymi punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- zmiany w poziomie fosforu w surowicy krwi,
- zmiany w poziomie wapnia w surowicy krwi,
- zmiany w poziomie iloczynu stężeń wapnia i fosforu w surowicy krwi,
- zmiany w poziomie parathormonu w surowicy krwi,
- odsetek pacjentów, u których nie doszło do redukcji poziomu fosforu poniżej 5,9 mg/dl,
- odpowiedź na leczenie,
- stosowanie się do zaleceń lekarskich,
- jakości życia,
- ryzyko zgonu,
- ryzyko zgonu u pacjentów ≥ 65 roku życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- jakichkolwiek działań niepożądanych,
- działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- działań niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia,
- zaburzeń w parametrach laboratoryjnych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

7.1. Oceniana technologia medyczna (węglan lantanu, Fosrenol®) oraz analogiczna technologia medyczna wybrana na komparator (technologia opcjonalna) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

A. Węglan lantanu (Fosrenol®)

W październiku 2010 roku Minister Zdrowia zlecił przygotowanie oceny raportu, a także stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM dotyczących produktu leczniczego Fosrenol® (*lanthanum*) we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (znak pisma zlecającego: MZ-PL-460-8152-32/JM/10;3164/10) [12].

W dniu 6 grudnia 2010 roku Rada Konsultacyjna przy AOTM przedstawiła stanowisko (nr 83/26/2010), w którym uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego produktu leczniczego Fosrenol® (*lanthanum*) w leczeniu hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jako leku drugiego rzutu u chorych z hiperkalcemią lub rozległymi zwapnieniami wewnątrznaczyniowymi [13]. **Rada Konsultacyjna przy AOTM uznała, że węglan lantanu jest korzystną opcją terapeutyczną w przypadku hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy nie powinni przyjmować wapniowych preparatów wiążących fosfor.**

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznej technologii medycznej wybranej na komparator (technologia opcjonalna) stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

[Redacted text block]

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia,*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada,*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania,*
- *Haute Autorité de Santé (HAS), Francja,*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy,*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja,*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia,*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja.*

7.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznej technologii medycznej wybranej na komparator (technologia opcjonalna) stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w krajach europejskich, Kanadzie i Australii



Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych węglan lantanu oraz wybranego komparatora stosowanych w analizowanym schorzeniu, przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

7.2. Rekomendacje dla ocenianej technologii wnioskowanej i analogicznej technologii medycznej wybranej na komparator (technologia opcjonalna) stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w krajach europejskich, Kanadzie i Australii



№	№	№	№

[Redacted text block]



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



8. Aspekty kosztowo-refundacyjne

8.1. Aspekty refundacyjne

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) uznano wprowadzenie programu lekowego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej dla poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Fosrenol®. Obecnie produkt leczniczy Fosrenol® nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [99] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku ([100] – dopisek autora) o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [100] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

[REDACTED]



8.2. Aspekty kosztowe

Identyfikacja technologii medycznych składających się na obecną praktykę kliniczną leczenia pacjentów z hiperfosfatemią towarzyszącą przewlekłej niewydolności nerek, poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej została oparta na zaleceniach polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowanych wskazaniach oraz przeciwwskazaniach, populacji docelowej, sposobie podania leków, finansowaniu produktów ze środków publicznych w Polsce, pozytywnych opiniach AOTM (stanowiska Rady Konsultacyjnej lub Rady Przejrzystości przy AOTM oraz rekomendacje Prezesa AOTM) oraz sprzedaży danego leku w Polsce (szczegóły w rozdziale 5).

[REDACTED]

Produkt leczniczy Fosrenol[®] został dopuszczony do obrotu w Polsce w marcu 2006 roku (data pierwszej rejestracji). Zarejestrowane zostały trzy prezentacje produktu: 500 mg, 750 mg oraz 1000 mg lantanu w 1 tabletku (opakowania zawierające 90 tabletek do rozgryzania i żucia) [1].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9. Podsumowanie

██████████ Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, ██████████

II. Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator – technologia opcjonalna, efekt zdrowotny) przedstawia się następująco:

██████████ (P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) stanowią pacjenci cierpiący z powodu hiperfosfatemii towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek, którzy są poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym ██████████

• (I) wnioskowaną technologią jest zastosowanie produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w ww. populacji,



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



10. Bibliografia

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu).
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel[®] (chlorowodorek sewelameru).
- [3] Charakterystyka Produktu Leczniczego Renvela[®] (węglan sewelameru).
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calperos[®] (węglan wapnia).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Additiva Calcium[®] (węglan wapnia), http://www.doz.pl/leki/p6159-Additiva_Calcium, maj 2013.
- [6] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium 300 Cytrynowe[®] (węglan wapnia), <http://www.apteka.gda.pl/zdrovit-calcium-cytrynowy-p-1020.html>, maj 2013.
- [7] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium 200[®] (mleczan wapnia), <http://www.domzdravia.pl/60063,calcium-200-mg-12-tabletek-musujacych.html>, maj 2013.
- [8] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium S00[®] (laktoglukonian wapnia), http://www.doz.pl/leki/p1623-Calcium_S00, maj 2013.
- [9] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium effervescens[®] (węglan wapnia), http://www.doz.pl/leki/p3862-Calcium_effervescens, maj 2013.
- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alusal[®] (wodorotlenek glinu).
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alumaq[®] (wodorotlenek glinu).
- [12] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=298&searched=fosrenol&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, maj 2013.
- [13] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku lanthanum (Fosrenol[®]) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jako świadczenia gwarantowanego.
- [14] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/17/2008 z dnia 17 listopada 2008r. w sprawie finansowania chlorowodoru sewelameru (Renagel[®]) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.
- [15] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=342&searched=sewelamer&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, maj 2013.
- [16] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-lanthanum-carbonate-mar07>, maj 2013.
- [17] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-lanthanum-carbonate-nov08>, maj 2013.
- [18] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/New_Listings_and_Changes_1_November_2010, maj 2013.
- [19] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fosrenol_February-29-2008.pdf, maj 2013.
- [20] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://guidance.nice.org.uk/CG73/Guidance/pdf/English>, maj 2013.
- [21] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Hyperphosphataemia in chronic kidney disease: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. CG157, 2013.
- [22] <http://www.nice.org.uk/>, maj 2013.
- [23] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2164_fosrenol_ang.pdf, maj 2013.
- [24] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/fosrenol_18012012_avis_ct11076.pdf, maj 2013.
- [25] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/institut-fuer-qualitaet-und-wirtschaftlichkeit-im.2.de.html>, maj 2013.
- [26] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lanthanum_carbonate_Fosrenol_Abbreviated_FINAL_November_2012_for_website.pdf, maj 2013.
- [27] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lanthanum_carbonate_Fosrenol_FINAL_Amended_April_2007_for_website.pdf, maj 2013.
- [28] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.wales.nhs.uk/>, maj 2013.
- [29] <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20status%20explanatio.pdf>, maj 2013.
- [30] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/sv/>, maj 2013.



- [31] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E282144849DD5C7CA2571A2007F7F4E/\\$File/Sevelamer.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E282144849DD5C7CA2571A2007F7F4E/$File/Sevelamer.pdf), maj 2013.
- [32] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F581167E0E8214DECA25728B00163E1F/\\$File/SevelamerNov06.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F581167E0E8214DECA25728B00163E1F/$File/SevelamerNov06.pdf), maj 2013.
- [33] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C5C596E7213140FFCA257377001672AE/\\$File/Sevelamer%20Renagel%20P5D%207.4%20Genzyme%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C5C596E7213140FFCA257377001672AE/$File/Sevelamer%20Renagel%20P5D%207.4%20Genzyme%20FINAL.pdf), maj 2013.
- [34] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-jul09-firstnotrec>, maj 2013.
- [35] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-jul08-positive>, maj 2013.
- [36] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/professional/New_Listings_and_Changes_1_November_2010, maj 2013.
- [37] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/en>, maj 2013.
- [38] HA5, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031325.pdf>, maj 2013.
- [39] HA5, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/renagel_ct_5305.pdf, maj 2013.
- [40] SMC, Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/sevelamer_hydrochloride__Renagel__FINAL_November_2007_for_website.pdf, maj 2013.
- [41] Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S., et al. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – uaktualnienie 2007, *Nefrol. Dial. Pol.* 2007, 11, 45-52.
- [42] Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M., et al. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PchN-PMK), 2009, http://www.nefroedu.pl/dla_lekarzy/zalecenia3/zalecenia_polskiego_towarzystwa_nefrologicznego, maj 2013.
- [43] Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M., et al. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PchN-PMK). *Nefrol. Dial. Pol.* 2010, 14, 1-5.
- [44] PTNFD, Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, <http://www.ptnfd.org/>, maj 2013.
- [45] Goldsmith DJA., Covic A., Fouque D., et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease – Mineral nad Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010.
- [46] Steddon S., Sharples E., Clinical Practice Guideline, CKD-Mineral nad Bone Disorders (CKD-MBD). Final Version. 6.12.10.
- [47] K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Disease*, Vol 46, No 4, Suppl. 1, October 2005.
- [48] KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Official Journal of the International Society of Nephrology*, Volume 76, Supplement 113, August 2009.
- [49] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html>, maj 2013.
- [50] Alberta Health Services, <http://www.albertahealthservices.ca/>, maj 2013.
- [51] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/en/>, maj 2013.
- [52] Klaus G., Watson A., Edefonti A., et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr. Nephrol.* 2006, 21: 151-159.
- [53] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/, maj 2013.
- [54] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [55] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/>, maj 2013.
- [56] Giers K., Niemczyk S., Bezwapniowe leki wiążące fosforany w leczeniu hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek. *Terapia* 2008; 16 (11) s.11-13, bibliogr. 36 poz., sum.
- [57] Hruska KA., Mathew S., Lund R., et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. 2008 Jul;74(2):148-57.



- [S8] Sułowicz W., Sobaszek-Pitas M., Fosrenol – nowe możliwości leczenia hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol Dial Pol* 2008, 12,113-118.
- [S9] Czekański S., Przewlekła choroba nerek – przewlekła niewydolność nerek w Polsce i na świecie. *Przew. Lek.* 2007, 1: 10-16.
- [60] Szczepańska M., Olesik-Śmietana J., Postępowanie diagnostyczno-lecznicze u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2010, 64, 1-2, 66-74.
- [61] KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2006.
- [62] Nowicki M., Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek. *Choroby Serca i Naczyń.* 2007, tom 4, nr 3, 137-141.
- [63] Małyżko J., Bachórzewska-Gajewska H., Myśliwiec M., et al. Przewlekła niewydolność nerek – problem tylko nefrologów? *Choroby Serca i Naczyń*, 2005, tom 2, nr 2, 78-83.
- [64] Król E., Rutkowski B., Czarniak P., et al. Early Detection of Chronic Kidney Disease: Results of the PolNef Study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264-273.
- [65] Król E., Czarniak P., Szcześniak P., et al. Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. *Nefrologia i Dializoterapia Polska.* 2009, 13, Numer 2, S3-S7.
- [66] Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., et al. Raport o stanie leczenia nerko zastępczego w Polsce – 2007. Gdańsk, 2009.
- [67] Gellert R., Nowakowska B., Leki przeciwdziałające hiperfosfatemii przez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym. *Ordynator Lek.* 2009; 9 (83/84) s.2-11, tab., bibliogr. 104 poz.
- [68] Małyżko J., Małyżko J., Postępowanie w hiperfosfatemii. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. 6 : [6 Katowickie Seminarium] - Kraków, 2007 s.57-62, tab., bibliogr. 29 poz. – 6, Katowickie Seminarium pt. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym Katowice 26-28.10. 2006.
- [69] Nowak Z., Wańkowicz Z. Hiperfosfatemia jako trudny problem kliniczny w przewlekłej chorobie nerek. *Lek. Wojsk.* 2009; 87 (4) s.284-287, il., tab., bibliogr. 10 poz., sum.
- [70] Nowicki M., Związki wiążące fosforany - mity i fakty. *Nefrol. Dializ. Pol.* 2008; 12 (2) s.108-112, tab., bibliogr. 26 poz., sum.
- [71] Nowicki M., Leczenie hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol. Dializ. Pol.* 2010; 14 (3) s.140-144, il., tab., bibliogr. 27 poz., sum.
- [72] Zwiech R., Dryja P., Króliczak V., et al. Wpływ krótkoterminowego leczenia węglanem magnezu na gospodarkę wapniowo-fosforanową u chorych przewlekłe hemodializowanych. *Wiad. Lek.* 2011; 64 (1) s.9-14, il., tab., bibliogr. 20 poz., sum., http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/19746/wplyw_krotkoterminowego_leczenia_weglanem_magnezu_na_gospodarke_wapniowofosforanowa_u_chorych_przewlekle_hemodializowanych, maj 2013.
- [73] Wyskida L., Klejn D., Sadowski L., et al. Czynniki wpływające na złe wyrównanie zaburzeń gospodarki fosforanowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami. *Nefrol. Dial. Pol.* 2012, 16, 75-79.
- [74] Wanic-Kossowska M., Hiperfosfatemia jako aktualny problem terapeutyczny. *Przew. Lek.* 2009 (5) s.SS-S9, tab., bibliogr. 30 poz., sum.
- [75] Suchowierska E., Myśliwiec M., Mineralne i kostne zaburzenia związane z przewlekłą chorobą nerek. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2010; 28 (164) s.138-143, il., tab., bibliogr. 30 poz., sum.
- [76] Nowak Z., Baczyński D., Kade G., et al. Węglan lantanu w hiperfosfatemii u chorych dializowanych - doświadczenia własne. *Lek. Wojsk.* 2010; 88 (4) s.367-372, il., tab., bibliogr. 10 poz., sum.
- [77] Nowicki M., Muras K., Związki wapnia wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym : czy powinny nadal być stosowane? Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. 10 - Kraków, 2011 s.79-82, tab., bibliogr. 17 poz. - 10 Katowickie Seminarium nt. postępów w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym Katowice 28-30.10. 2010 - Druk dwuszpaltowy.
- [78] Young EW., Albert JM., Satayathum S., et al.: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005, 67, 1179.
- [79] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 suppl. 3): 1-201 [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf].
- [80] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcifos® (octan wapnia).
- [81] Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara® (cynakalcet).
- [82] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko nr 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009r. w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.



- [86] Block GA., et al.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
- [87] Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S., et al. Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Praktyczne wskazówki do realizacji procedur zgodnych z charakterystyką grup jednorodnych (JPG). *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2008, 12, Numer 1, 1-3.
- [89] Goodman WG., London G. Vascular calcification in chronic renal failure. *Lancet* 2001; 358:1115-6.
- [90] Rutkowski B., *Epidemiologia chorób nerek. Nefrol Nadcisn Tętn* 2006; 3: 13-7.
- [91] Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Gredna R., et al. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce 2009. Drukonsul, Gdańsk 2010 [dostęp do wersji drukowanej].
- [92] Rutkowski B., Więcek A., Nowicki M., et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010, 14, 11-13.
- [93] Rutkowski B., Przewlekła choroba nerek (PChN) — wyzwanie XXI wieku. *Przewodnik Lekarski* 2007; 2 (94): 80–87.
- [94] Rutkowski B., Gredna R., Sułowicz W., et al. Stanowisko Zespołu Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii dotyczące miejsca hemodiafiltracji w terapii nerkozastępczej. *Forum Nefrologiczne* 2011, vol. 4, no 3, 272–276.
- [95] Goodman WG., Goldin J., Kuizon BD., et al.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342:1478-83.
- [96] Voormolen N., Noordzij M., Grootendorst DC., et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 2909.
- [97] Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Gredna R., et al. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2006. Ministerstwo Zdrowia, Drukonsul, Gdańsk 2008 [dostęp do wersji drukowanej].
- [98] <http://www.eioba.pl/a/1iwf/normy-laboratoryjne>, maj 2013.
- [99] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696).
- [100] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135,.
- [101] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.
- [102] Narodowy Bank Polski, Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2012 roku, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html (ostatni dostęp maj 2013 r.).
- [103] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [104] IM5 Health Incorporated (or its affiliates), Polska na tle innych krajów EU. Analiza skutków wprowadzenia nowej ustawy na rynek farmaceutyczny. <http://www2.senat.pl/k7/kom/kgn/305b/2.pdf> (ostatni dostęp maj 2013 r.).
- [105] Naczelna Izba Aptekarska, PharmaExpert – podsumowanie rynku aptecznego za grudzień 2012; http://nia.org.pl/dat/attach/867_barometr_pharmaexpertania201212.pdf (ostatni dostęp: maj 2013 r.).
- [106] Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [107] <http://www.olekach.pl/medicine/25490/gen/renagel> (ostatni dostęp: maj 2013 r.).
- [108] ATC/DDD Index 2012, WHO http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp maj 2013 r.).
- [109] http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=203&return=archives, maj 2013.
- [110] Chudek J., Czerwieńska B., Więcek A. Zaburzenia mineralne i kostne u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – patofizjologia i leczenie. *Nefrol. Dila. Pol.* 2008, 12, 47-52.



11. Spis table, wykresów i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek według KDOQI <i>Work Group</i> [59], [60], [61].	15
Tabela 2. Klasyfikacja metabolizmu, mineralizacji, objętości (klasyfikacja TMV) w przebiegu przewlekłej choroby nerek na podstawie oceny histomorfometrycznej kości [75].	17
Tabela 3. Zalecane zakresy stężeń wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek [69].	19
Tabela 4. Występowanie przewlekłej choroby nerek w przeciętnej populacji w Polsce i na świecie [59] oraz średnia szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce i na świecie [90], [93].	20
Tabela 5. Wartość fosfatemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007 [66].	22
Tabela 6. Wartość kalcemii u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w Polsce w latach 2003-2007 [66].	23
Tabela 7. Zależność pomiędzy podwyższonym stężeniem fosforanów we krwi a śmiertelnością [86].	25
Tabela 8. Porównanie związków wiążących wapń [77].	29
Tabela 9. Czynniki ryzyka, które należy brać pod uwagę przy wyborze preparatów wiążących fosforany [41].	32
Tabela 10. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania produktu leczniczego Fosrenol [®] (węglan lantanu) oraz komparatorów (technologii opcjonalnych) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (stan na: 23.05.2013) [16], [17], [18], [19], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40].	50
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

Spis wykresów

Wykres 1. Liczba chorych z przewlekłą niewydolnością nerek dializowanych w Polsce w latach 1981-2007 [63].	21
--	----

Spis schematów

Schemat 1. Następstwa kliniczne hiperfosfatemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek [66].	24
---	----



12. Aneks

12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Fosrenol® firmy Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. [1].

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty do leczenia hiperkalemii i hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03A E03.

Mechanizm działania:

Węglan lantanu jest czynnikiem wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym, obniżając w ten sposób ich wchłanianie ze spożywanych pokarmów.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej,**
- leczenie dorosłych niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze stężeniem fosforanów w surowicy co najmniej 1,78 mmol/l, u których dieta uboga w fosforany jest niewystarczająca do zmniejszenia fosforanów we krwi.

Dawkowanie i sposób podawania (u pacjentów z hiperfosfatemią):

Produkt leczniczy Fosrenol® jest preparatem podawanym doustnie. Tabletki należy rozgryźć i przeżuć. Tabletek nie należy połykać w całości. W celu ułatwienia żucia tabletki można rozkruszyć.

Dorośli w tym pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia): Produkt leczniczy Fosrenol® należy przyjmować wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku, dzieląc dawkę dobową zgodnie z liczbą posiłków. Produkt leczniczy Fosrenol® ma postać tabletek do żucia, których nie trzeba popijać, a to pozwala uniknąć przyjmowania dodatkowych płynów. Należy monitorować stężenie fosforanów we krwi i dostosowywać dawkę produktu leczniczego Fosrenol® co 2-3 tygodnie, aż do osiągnięcia odpowiedniego stężenia fosforanów w surowicy, a następnie kontynuować monitorowanie.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Kontrolę stężenia fosforanów wykazano z zastosowaniem dawki 750 mg/dobę. Odpowiednie stężenie fosforanów u większości pacjentów stwierdzono po podaniu 1500 – 3000 mg/dobę.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania skuteczności produktu leczniczego Fosrenol[®] u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Fosrenol[®]. Z uwagi na sposób działania oraz brak metabolizmu wątrobowego, nie należy modyfikować dawek w przypadku pacjentów z zaburzeniami wątroby, ale należy starannie monitorować stan pacjentów.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na uwodniony węglan lantanu lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- hipofosfatemia.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke Hampshire RG24, 8EP, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12144, 12146, 12152.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 15.03.2006/16.09.2010.

12.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel[®] (chlorowodorek sewelameru)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Renagel[®] firmy Genzyme Europe B.V. [2].

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty do leczenia hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03A E03.



Mechanizm działania:

Produkt leczniczy Renagel® zawiera sewelamer, niewchłaniany polimer poli (chlorowodorku allilaminy) wiążący fosforan, niezawierający metalu i wapnia. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym sewelamer obniża stężenie fosforanów w surowicy.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekana.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.**

Produkt leczniczy Renagel® należy stosować z uwzględnieniem kompleksowego podejścia terapeutycznego, które może obejmować uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksywitaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu zapobieżenie rozwojowi nerkopochodnych chorób kości.

Dawkowanie i sposób podawania:

U pacjentów nieotrzymujących leków wiążących fosforany dawkowanie określa się indywidualnie na podstawie stężenia fosforanów w surowicy. Jeżeli produkt leczniczy Renagel® jest przepisywany jako alternatywny środek wiążący fosforany, należy go podawać w równoważnych dawkach w mg/kg/mc w stosunku do leku zawierającego wapń a wiążącego fosforany, który pacjent otrzymywał wcześniej. Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę produktu leczniczego Renagel® w celu obniżenia stężenia fosforanów w surowicy do 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) lub poniżej. Stężenie fosforanów w surowicy należy oznaczać co dwa do trzech tygodni, aż do czasu osiągnięcia stabilnego poziomu, a kolejne oznaczenia należy wykonywać regularnie.

Zakres dawek może wynosić od 1 do 5 tabletek 800 mg podczas posiłku. Przeciętna dawka dobową stosowaną podczas jednorocznego badania wynosiła 7 gramów sewelameru.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania skuteczności produktu leczniczego Renagel® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Renagel® u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu u pacjentów przed dializą. Stosowanie produktu leczniczego Renagel® w tej grupie nie jest zalecane.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).



Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na sewelamer lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- hipofosfatemia,
- niedrożność jelit.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Renagel[®] (chlorowodorek sewelameru) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/99/123/008, EU/1/99/123/008, EU/1/99/123/009, EU/1/99/123/010, EU/1/99/123/011, EU/1/99/123/012, EU/1/99/123/013.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

28.01.2000/02.02.2010.

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.