





Analiza efektywności klinicznej  
preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą  
ze znacznie ograniczoną podażą białka  
w porównaniu z dietą niskobiałkową  
stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium  
przewlekłej choroby nerek





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.  
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8  
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA</b> .....	<b>9</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW</b> .....	<b>10</b>
<b>3. STRESZCZENIE</b> .....	<b>13</b>
<b>4. METODYKA</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2. Pytanie kliniczne</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu</b> .....	<b>21</b>
<b>4.4. Metody identyfikacji badań</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych</b> .....	<b>24</b>
<b>4.4.3. Wyszukiwanie badań niepublikowanych</b> .....	<b>26</b>
<b>4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych</b> .....	<b>28</b>
<b>4.6. Ocena jakości danych</b> .....	<b>28</b>
<b>4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna</b> .....	<b>28</b>
<b>4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna</b> .....	<b>30</b>
<b>4.7. Analiza ilościowa</b> .....	<b>30</b>
<b>4.7.1. Parametry efektywności klinicznej</b> .....	<b>30</b>
<b>4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych</b> .....	<b>31</b>
<b>4.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych</b> .....	<b>31</b>
<b>4.8. Metaanaliza statystyczna</b> .....	<b>31</b>
<b>4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy</b> .....	<b>31</b>
<b>4.8.2. Analiza heterogeniczności</b> .....	<b>32</b>
<b>4.8.3. Wybór modelu oceny efektu</b> .....	<b>32</b>
<b>4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich</b> .....	<b>33</b>
<b>5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIAŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK W IV I V STADIUM</b> .....	<b>35</b>
<b>5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji</b> .....	<b>35</b>
<b>5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej</b> .....	<b>38</b>
<b>5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b> .....	<b>39</b>
<b>5.4. Charakterystyka interwencji</b> .....	<b>44</b>
<b>5.5. Opis heterogeniczności klinicznej</b> .....	<b>46</b>
<b>5.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</b> .....	<b>47</b>
<b>5.6.1. Progresja PChN</b> .....	<b>57</b>

.....	57
5.6.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT .....	58
5.6.1.3. Czas „przeżycia” nerki .....	60
5.6.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) .....	61
5.6.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ ).....	63
5.6.1.6. Stężenie mocznika w surowicy ( $S_{Ur}$ ) .....	64
5.6.2. Zgony.....	66
5.6.3. Zaburzenia metaboliczne .....	67
5.6.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy .....	67
5.6.3.2. Stężenie wapnia w surowicy .....	69
5.6.3.3. Stężenie fosforu w surowicy .....	72
5.6.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P .....	74
5.6.3.5. Fosfataza zasadowa .....	74
5.6.4. Wskaźniki antropometryczne.....	75
5.6.4.1. Wskaźnik masy ciała (BMI).....	76
5.6.4.2. Masa ciała .....	77
5.6.4.3. Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF) ....	78
5.6.4.4. Obwód środkowej części ramienia (MAMC) .....	80
5.6.4.5. Masa tkanki tłuszczowej .....	81
5.6.4.6. Beztłuszczowa masa ciała .....	82
5.6.5. Wskaźniki biochemiczne .....	83
5.6.5.1. Stężenie albumin w surowicy .....	83
5.6.5.2. Stężenie cholesterolu w surowicy .....	86
5.6.5.3. Stężenie triglicerydów .....	88
5.6.5.4. Stężenie RBP.....	88
5.6.6. Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) .....	89
5.6.7. Compliance .....	90
5.6.7.1. Pacjenci stosujący się do zalecanej diety .....	91
5.6.7.2. Spożycie białka .....	91
5.6.7.3. Podaż energii .....	94
5.6.8. Utrata pacjentów z badania .....	95
5.6.9. Działania niepożądane .....	99
<b>6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIAŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŁ NEREK W V STADIUM</b>	<b>100</b>
6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	100
6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	101

<b>6.3. Charakterystyka interwencji .....</b>	<b>103</b>
<b>6.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>104</b>
6.4.1. Progresja PChN.....	109
6.4.1.1. Potrzeba rozpoczęcia RRT .....	109
6.4.1.2. Czas „przeżycia” nerki .....	109
6.4.1.3. Klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ).....	110
6.4.1.4. Stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ ).....	111
6.4.1.1. Stężenie mocznika w surowicy ( $S_{Ur}$ ) .....	111
6.4.2. Zgony.....	112
6.4.3. Zaburzenia metaboliczne .....	112
6.4.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy .....	112
6.4.3.2. Stężenie wapnia w surowicy .....	113
6.4.3.3. Stężenie fosforu w surowicy .....	114
6.4.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P .....	114
6.4.3.5. Stężenie potasu w surowicy .....	115
6.4.4. Wskaźniki antropometryczne.....	116
6.4.4.1. Masa ciała .....	116
6.4.4.2. Obwód mięśni ramienia (AMC).....	116
6.4.5. Wskaźniki biochemiczne .....	117
6.4.5.1. Stężenie albumin w surowicy .....	117
6.4.5.2. Stężenie transferyny w surowicy .....	118
6.4.5.3. Stężenie cholesterolu w surowicy .....	119
6.4.5.4. Stężenie triglicerydów .....	119
6.4.6. Compliance .....	120
6.4.6.1. Spożycie białka .....	120
6.4.7. Utrata pacjentów z badania .....	121
6.4.8. Działania niepożądane .....	122
<b>7. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE.....</b>	<b>123</b>
<b>8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>134</b>
8.1. Cel .....	134
8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa.....	134
8.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych .	135
.....	135
8.2.3. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie nieuwzględnionych w analizie głównej prób klinicznych .....	136
<b>9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>143</b>
9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	143
9.1.1. Stadium IV lub V PChN (..... Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003).....	145

9.1.1.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	145
9.1.1.2.	Opis heterogeniczności klinicznej .....	146
9.1.1.3.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....	147
9.1.2.	Stadium V PChN ( <i>Jungers 1987 i Lindenau 1990</i> ).....	159
9.1.2.1.	Opis heterogeniczności metodologicznej.....	159
9.1.2.2.	Opis heterogeniczności klinicznej .....	160
9.1.2.3.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....	161
10.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	166
11.	WNIOSKI.....	176
11.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	177
11.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa .....	179
11.3.	Wnioski z analizy wrażliwości.....	179
12.	OGRANICZENIA .....	181
12.1.	Ograniczenia wyników .....	183
13.	DYSKUSJA .....	187
13.1.	Wyszukiwanie.....	187
13.2.	Wybór komparatora .....	187
13.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	188
13.4.	Wiarygodność wewnętrzna .....	190
13.5.	Dyskusja z przeglądami .....	191
14.	ZAŁĄCZNIKI .....	193
14.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	193
14.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	193
14.3.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	197
14.4.	Opis arkusza Jadad .....	198
14.4.1.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad.....	198
14.5.	Formularze ekstrakcji danych .....	201
14.6.	Subiektywna globalna ocena odżywienia - skala SGA .....	205
14.7.	Skład preparatów różnych ketoanalogów .....	207
15.	PIŚMIENNICTWO .....	209
15.1.	Metodyka .....	209
15.2.	Badania włączone do analizy głównej.....	209
15.3.	Badania wyłączone z analizy głównej .....	210
15.4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	217
15.5.	Analiza wrażliwości .....	218
15.6.	Ograniczenia .....	218
15.7.	Dyskusja .....	219
16.	SPIS TABEL .....	221



**17. SPIS WYKRESÓW ..... 227**



## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li><li>✓ Selekcja badań do analizy</li><li>✓ Analiza statystyczna</li><li>✓ Analiza wrażliwości</li><li>✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li><li>✓ Dyskusja</li></ul>
██████████	analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Selekcja badań do analizy</li><li>✓ Analiza wrażliwości</li><li>✓ Podsumowanie i wnioski</li></ul>
██████████	analityk	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Metodyka</li><li>✓ Opracowanie strategii wyszukiwania</li><li>✓ Przeszukiwanie baz danych</li><li>✓ Selekcja badań do analizy</li><li>✓ Analiza statystyczna</li><li>✓ Ocena jakości danych GRADE</li><li>✓ Analiza wrażliwości</li><li>✓ Podsumowanie i wnioski</li><li>✓ Dyskusja</li><li>✓ Ograniczenia</li></ul>
██████████	ekspert	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>
██████████	ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

Data zakończenia analizy: wrzesień 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>bd</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CRD</b>	Center for Reviews and Dissemination
<b>d</b>	dość
<b>DARE</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects
<b>dl</b>	decylitr
<b>EAA</b>	aminokwasy egzogenne, podstawowe (ang. essential amino acids)
<b>EBM</b>	medycyna oparta na dowodach naukowych (Evidence Based Medicine)
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EMTREE</b>	Elsevier's Life Science Thesaurus
<b>g</b>	gram
<b>GFR</b>	współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. Glomerular Filtration Rate)
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>ITT</b>	analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
<b>j</b>	Jednostka międzynarodowa
<b>JADAD</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych

<b>kcal</b>	kilokaloria
<b>kg</b>	kilogram
<b>LPD</b>	dieta niskobiałkowa (ang. Low Protein Diet)
<b>MAMC/AMC</b>	obwód środkowej części/mięśni ramienia (ang. <i>midarm-muscle circumference</i> )
<b>MAP</b>	średnie ciśnienie tętnicze (ang. <i>mean arterial pressure</i> )
<b>m-cy</b>	miesiące
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	mililitr
<b>min</b>	minuta
<b>mmol</b>	milimol
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NEAA</b>	niepodstawowe aminokwasy (ang. non-essential aminoacids)
<b>NCCHTA</b>	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NHS EED</b>	National Health Service Economic Evaluation Database
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie zapobiega 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej (p-value)
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PICOS (T)</b>	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji

<b>PNA</b>	wskaźnik katabolizmu białek (ang. Protein Nitrogen Appearance)
<b>PSUR</b>	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (Periodic Safety Update Report)
<b>PTH</b>	parathormon
<b>pts</b>	pacjenci
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RBP</b>	białko wiążące retinol (ang. retinol binding protein)
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (risk ratio)
<b>RRT</b>	terapia nerkozastępcza (ang. renal replacement therapy)
<b>Scr</b>	stężenie kreatyniny w surowicy
<b>Sur</b>	stężenie mocznika w surowicy
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SGA</b>	Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (ang. Subjective Global Assessment)
<b>SBU</b>	Statens beredning för medicinsk utvärdering
<b>SNN</b>	schyłkowa niewydolność nerek
<b>TO</b>	początek okresu obserwacji
<b>TBPA</b>	prealbumina wiążąca tyroksynę (ang. thyroxine-binding prealbumin)
<b>Tk</b>	koniec okresu obserwacji
<b>TSF</b>	grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (ang. triceps skinfold thickness)
<b>VLPD+KA</b>	ketoanalogi aminokwasów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (ang. very low protein diet supplemented with ketoanalogues)
<b>WMD</b>	średnia ważona różnic (ang. weight mean difference)

### 3. STRESZCZENIE

#### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg/d) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub

V z przeciwwskazaniem (brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Dodatkowo celem przedstawienia poszerzonego profilu skuteczności i bezpieczeństwa ketoanalogów przeprowadzono analizę wrażliwości na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem innych niż Ketosteril® ketoanalogów w analizowanej populacji chorych.

#### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

#### **Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w IV i V stadium**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery pierwotne, jednośrodkowe badania kliniczne [redacted], *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label*. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 - 0,65 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych IV i V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce

1 tabletki/3,2 - 5 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,3 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 - 0,65 g/kg/d).

Do analizy włączono łącznie: [redacted] pacjentów po stronie VLPD+KA oraz [redacted] chorych w ramieniu LPD.

Okres leczenia w badaniach [redacted] *Mircescu 2007* wynosił 48 tygodni, natomiast w badaniu *Malvy 1999* rozciągał się od 4 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). W przypadku zbieżnych punktów końcowych wykonano metaanalizę wyników powyższych badań. Natomiast oddzielnie analizowano wyniki badania *Feiten 2005*, w którym okres obserwacji wynosił 4 miesiące.

## **Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**

Przeprowadzona analiza dla dłuższego okresu obserwacji (ok. 12 - 18 miesięcy) wykazała wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) w odniesieniu do diety niskobiałkowej (0,6 - 0,65 g/kg/d) w leczeniu pacjentów z PChN w stadium IV i V z przeciwwskazaniem/brakiem wskazań do leczenia nerkozastępczego.

Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych (progresji PChN i zgonów) wykazała, iż w przypadku:

[REDAKTOWANE], potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), [REDAKTOWANE], stwierdzono nie tylko statystycznie, ale również klinicznie istotne różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) dla okresu obserwacji i leczenia od 12 do średnio 18 miesięcy. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy ramionami terapeutycznymi w szansie wystąpienia zgonów w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy oraz w ocenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym 12 miesięcy.

[REDAKTOWANE]

Analiza drugorzędowych punktów końcowych opierała się na ocenie zaburzeń metabolicznych, wskaźników antropometrycznych i biochemicznych oraz prawidłowego stanu odżywienia, *compliance*, utraty pacjentów z badania i wystąpienia działań niepożądanych.

Uzyskane istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) w ocenie stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P, stężenia albumin w surowicy, oraz spożycia białka i podaży energii potwierdziły, iż stosowanie u pacjentów z PChN w stadium IV

i V ketodiety w dłuższym okresie obserwacji jest terapią skuteczniejszą niż konwencjonalna dieta niskobiałkowa (LPD).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ketodiety i LPD wykazano na podstawie oceny BMI, masy ciała, TSF, MAMC, beztłuszczowej masy ciała, fosfatazy zasadowej, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy oraz stężenia triglicerydów. [REDAKTOWANE]

Jedynymi punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konwencjonalnej diety niskobiałkowej (LPD) były wskaźniki: antropometryczny - masa tkanki tłuszczowej oraz biochemiczny - stężenie RBP, oceniane w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w okresie do 48 tygodni leczenia, co świadczy o bezpieczeństwie i wysokiej tolerancji ocenianej ketodiety przez pacjentów z PChN w stadium IV i V.

Dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące) nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi w ocenie wszystkich analizowanych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, za wyjątkiem parametru dotyczącego *compliance* (spożycia białka), dla którego wykazano istotność statystyczną na korzyść ketodiety (VLPD+KA). W opinii eksperta medycznego okres obserwacji równy 4 miesiące może być za krótki by uwidocznić efekty zastosowanych interwencji.

## Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w V stadium

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno jednoosrodkowe pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label*: Jungers 1987. W badaniu bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych w V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce 1 tabletki/6 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,4 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d).

Do analizy włączono 10 pacjentów po stronie VLPD+KA oraz 9 w ramieniu LPD. Okres leczenia i obserwacji wynosił od 4 do 18 miesięcy.

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza dla okresu obserwacji (od 4 do 18 miesięcy) wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) w odniesieniu do diety niskobiałkowej (0,6 g/kg/d) w leczeniu pacjentów z PChN w stadium V w okresie przeddializacyjnym.

Analiza progresji PChN wykazała, że terapia ketodietą z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z PChN w stadium V ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD). Różnica średnich zmian czasu „przeżycia” nerki wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 0,3; 9,1).

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ocenie

potrzeby rozpoczęcia RRT, klirensu kreatyniny, stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia mocznika w surowicy oraz zgonu.

Porównanie diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) z dietą niskobiałkową o podażą białka 0,6 g/kg/d (LPD) nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenie: zaburzeń metabolicznych (stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P oraz stężenia potasu w surowicy), wskaźników antropometrycznych (masy ciała i AMC), wskaźników biochemicznych (stężenia albumin w surowicy, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów), jak i w ocenie *compliance* na podstawie spożycia białka, utraty pacjentów z badania oraz ocenie działań niepożądanych.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że Ketosteril® podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Ketosteril® jedynym działaniem, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

[REDACTED]

Wyniki odnalezionych 5 badań (*Aparicio 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004*) nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatny komparator lub nieadekwatna

populacja) i analizujących bezpieczeństwo stosowania preparatu *Ketosteril®* podawanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR<30 ml/min) potwierdziły, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka, co potwierdza, iż analizowana terapia jest bezpieczna.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat *Ketosteril®* można uznać za bezpieczną, bardzo dobrze tolerowaną terapię, a częstość pojawiających się działań niepożądanych, które zwykle mają łagodny przebieg i są przemijające, za znikomą.

## Analiza wrażliwości

Celem analizy wrażliwości przeprowadzonej w niniejszym przeglądzie było dodatkowe uwzględnienie wyników prób klinicznych, w których ocenianą interwencją były inne niż *Ketosteril®* preparaty ketoanalogów (*Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®*) stosowane wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka. W analizie wrażliwości uwzględniono łącznie 7 badań: 5 publikacji dla populacji pacjentów w stadium IV lub V PChN (*[REDACTED] Mircescu 2007, Malvy 1999* – włączonych do analizy głównej oraz *MDRDS Study B, Di Iorio 2003*) oraz 2 publikacji dla populacji pacjentów w stadium V PChN (*Jungers 1987* – włączonej do analizy głównej oraz *Lindenau 1990*). Wyniki dla odnalezionych badań poddano metaanalizie.

Przeprowadzone analizy efektywności klinicznej preparatów ketoanalogów (*Ketosteril®, Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®*) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (VLPD+KA) w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD) potwierdziły znamienne statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN (IV lub V) korzystnie wpływa na poziom klinicznie istotnego punktu końcowego, tj. szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poprzez znamienne statystycznie spowolnienie spadku wartości tego parametru, świadczące o spowolnieniu postępu choroby.

Znamienne klinicznie jest także obniżenie stężenia mocznika w surowicy oraz wzrost poziomu albumin w surowicy w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA, co może świadczyć o poprawie metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadiach IV-V, którzy nie kwalifikują się do leczenia nerkozastępczego.

Podsumowując, analiza wrażliwości wykazała, że ketodieta z zastosowaniem preparatów zawierających różne ketoanalogi aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN,



i przeciwwskazaniem/brakiem wskazań do terapii nerkozastępczej.

## WNIOSKI

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w miększu nerek, powodujące progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek. Na podstawie badania NHANES III szacuje się, że w Polsce 4,24 mln pacjentów choruje na przewlekłą chorobę nerek (11% populacji), z czego 77 tys. w stadium IV (0,2%) oraz 58 tys. w stadium V (0,15%) PChN. PChN sprawia wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów, z uwagi na konieczność wprowadzenia leczenia nerkozastępczego w zaawansowanej postaci schorzenia.

Preparat *Ketosteril*® zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (ketokwasy, ketoanalogi aminokwasów) oraz 5 aminokwasów egzogennych i jest stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (do co najmniej 0,4 g/kg/d) - VLPD+KA. Zastosowanie ketodiety wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowolnieniem progresji przewlekłej choroby nerek, co istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjentów z PChN w stadium IV lub V.

W 2004 r. leczenie zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek z zastosowaniem ketoanalogów w postaci preparatu *Ketosteril*® finansowane było w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu zdrowotnego. Z katalogu przewidzianego na rok 2005 procedurę tę wycofano całkowicie ze świadczeń gwarantowanych w ramach programu zdrowotnego, tłumacząc to posunięcie niewielką liczbą danych klinicznych, świadczących o bezpośrednim wpływie diety niskobiałkowej z dodatkiem ketoanalogów na długość życia chorych lub na przedłużenie okresu nie wymagającego dializy u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek. Dane z „*Informatora o lekach*” zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa

Zdrowia (dane z dnia 27.08.2012 r.), *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* oraz *Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* wskazują, że obecnie nie ma w Polsce preparatu ketoanalogów aminokwasów, który byłby objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem ketoanalogów aminokwasów jest *Ketosteril*®. Technologia opcjonalna w postaci postępowania terapeutycznego opartego o dietę niskobiałkową nie jest finansowana ze środków publicznych.

Populację korzystającą z terapii preparatem *Ketosteril*® stosowanym łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w ramach programu zdrowotnego dotyczącego leczenia nerek ketoanalogami aminokwasów, stanowiliby dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT), stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny <30 ml/min., nPCR ≤ 0,6g/kg/24 h). Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, szczególnie w postaci spowolnienia progresji PChN, a tym samym wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (dializy bądź przeszczepu nerek, które wymagają dużych nakładów finansowych). W związku z wzrostem liczby chorych wymagających dializ i ograniczoną liczbą stanowisk dializacyjnych, co wpływa na wzrost liczby przedwczesnych zgonów, jedynym etycznym i zasadnym ekonomicznie rozwiązaniem może być finansowanie ze środków publicznych ketodiety z zastosowaniem preparatu *Ketosteril*® w ramach omawianego programu zdrowotnego. Dzięki, ocenianej terapii możliwe jest utrzymanie chorych w dobrym stanie odżywienia, co również wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia nerki, które jest najlepszą i zarazem najtańszą formą RRT.

Na podstawie przeprowadzonej analizy w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V wykazano wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą preparatem Ketosteril® w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg/d) stosowanymi w okresie obserwacji 12 - 18 miesięcy. Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj.

potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, eGFR oraz wykazała nie tylko statystycznie, ale również klinicznie istotne różnice na korzyść ketodiety (VLPD+KA) dla okresu obserwacji i leczenia od ok.12 do średnio 18 miesięcy.

Brak różnic statystycznie znamienych w ocenie wystąpienia zgonów oraz większości parametrów drugorzędowych, jak również brak wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych świadczą o porównywalnym profilu bezpieczeństwa analizowanych diet: uzupełnianej i nieuzupełnianej ketoanalogami (Ketosteril®).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo uzyskano również w porównawczej analizie efektywności klinicznej VLPD+KA z LPD w populacji pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek

(stadium V) w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym od 4 do 18 miesięcy.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła, iż preparat Ketosteril® stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną u dorosłych pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

Podsumowując analizę wrażliwości stwierdzono, iż ketodieta z zastosowaniem preparatów zawierających różne preparaty ketoanalogów aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN, i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej.

## 4. METODYKA

### 4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [3];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa, z uwzględnieniem treści aktualnego Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie (PSUR – z ang. *Periodic Safety Update Report*) produktu leczniczego.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);

- (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).
2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
    - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
    - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
    - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
    - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
  3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
  4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
  5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
  6. Analiza jakościowa:
    - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
    - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
  7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
  10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [5].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 - 0,4 g/kg/d) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V i przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego jest terapią o lepszej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej (0,6 - 0,65 g/kg/d).

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*

## 4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **populacja:** pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego;
- **interwencja:** preparat Ketosteril® podawany doustnie w dawce 4 - 8 tabletek trzy razy na dobę, w czasie posiłków (jeśli lekarz nie zaleci inaczej) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 - 0,4 g/kg/d) – VLPD+KA (ang. *very low protein diet supplemented with ketoanalogues*); z uwagi na nietypową interwencję, która stanowi preparat dietetyczny (uzupełnienie diety ze znacznie ograniczoną podażą białek w aminokwasy i ketokwasy) w analizie ściśle sprecyzowano, iż ocenianym ketoanalogiem uzupełniającym będzie preparat Ketosteril®;
- **komparator:** dieta niskobiałkowa (0,6 - 0,65 g/kg/d) - LPD;

- **punkty końcowe:** progresja PChN ( [REDACTED] [REDACTED] ), potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy); zgony; zaburzenia metaboliczne (stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, fosfataza zasadowa, stężenie potasu w surowicy); wskaźniki antropometryczne (wskaźnik masy ciała (BMI), masa ciała, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF), obwód środkowej części/mięśni ramienia (MAMC/AMC), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała); wskaźniki biochemiczne (stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie RBP); prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA); *compliance* (pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka, podaż energii); utrata pacjentów z badania; działania niepożądane;
- **typ badania:** RCT, porównanie *head-to-head*.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: inny ketoanalog (np.: Ross Laboratories, Alfa Kappa)
- nieadekwatna populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, u których  $GFR > 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>; pacjenci niepełnoletni; pacjenci dializowani
- nieadekwatna grupa kontrolna: LPD+EAA, pacjenci dializowani;
- nieadekwatny okres obserwacji: okres obserwacji krótszy niż 3 miesiące;
- badania inne niż RCT;
- badania w schemacie *crossover*;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- opracowania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono badania, dla których były dostępne publikacje w pełnej wersji tekstowej, a także badania najaktualniejsze, które jeszcze nie zostały opublikowane w formie doniesień konferencyjnych.

Mając na uwadze wytyczne AOTM w dodatkowej analizie bezpieczeństwa (Rozdział 8) uwzględniono publikacje naukowe, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej, a stanowiły cenne źródło informacji z zakresu jakości życia pacjentów oraz stosowania produktu leczniczego w praktyce czy też w długim okresie czasu.

Zawarcie w dodatkowej analizie bezpieczeństwa badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości (Rozdział 9) uwzględniającą badania randomizowane, w których ocenianą interwencją są inne niż Ketosteril® ketoanalogi (Alfa Kappa, Ross Laboratories) podawane w połączeniu z dietą bardzo niskobiałkową (od 0,28 do 0,4 g/kg/d), celem ukazania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Dyskusję przeprowadzono z opracowaniem wtórnym będącym przeglądem systematycznym (kryteria Cook'a), który dotyczył stosowania diety niskobiałkowej wśród dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

## 4.4. Metody identyfikacji badań

### 4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Ketosteril®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
  - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);
    - NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);
    - Health Technology Assessment (HTA) Database*;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 13-07-2012 r. a 18-07-2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ( ), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej ( ).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 1 przegląd systematyczny, do którego odniesiono się w dyskusji.

Kryteria włączenia przeglądu systematycznego do dyskusji były zbliżone z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO. W omawianym przeglądzie dopuszczono jednak włączenie pacjentów z PChN w stadium III-V (od umiarkowanej do zaawansowanej postaci choroby). Ponadto z uwagi na fakt, iż powyższy przegląd miał na celu oszacowanie wpływu diety niskobiałkowej na progresję choroby, włączano do niego również badania, w których nie oceniano diety, lecz diety z normalną podażą białka vs diety niskobiałkowe.

#### **4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych**

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im



synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *Medline przez PubMed;*
  - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrial.gov>.

W strategii wyszukiwania publikacji w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane zastosowano ograniczenia (z uwagi na dużą liczbę rekordów) w zakresie: jednostki chorobowej. Nie zastosowano ograniczeń, co do języka publikacji, rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.), interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym *Boole'a* (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (██████████) a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono pomiędzy 13-07-2012 r. a 18-07-2012. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 14.1. „*Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych*” oraz 14.2. „*Strategia wyszukiwania badań pierwotnych*”.

## Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej ■■■■■■ na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 2415 publikacji (*Pubmed*: 1550, *Embase*: 708, *Cochrane*: 92, *CRD*: 12, *clinicaltrials.gov*: 52, inne: 1), z których wyodrębniono 5 badań RCT z komparatorem (LPD) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

### 4.4.3. Wyszukiwanie badań niepublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (Ketosteril®) przeszukano rejestr badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „ketosteril” OR „ketoacid” OR „ketoanalogue” OR „low protein diet” OR „restricted protein diet”.

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 52 rekordy: 17 otwartych i 35 zamkniętych badań. Spośród otwartych prób klinicznych, odnaleziono 9 badań na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 3 eksperymenty z nierozpoczętym jeszcze procesem rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 5 badań o nieznanym statusie. Natomiast wśród badań zamkniętych wyróżniono: 24 zakończone próby kliniczne (*completed*), w tym 3 z przedstawionymi wynikami, 8 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 próba kliniczna przerwana przedwcześnie (*terminated*) oraz 2 badania z nieznanym statusem.

Spośród 52 odnalezionych rekordów badań klinicznych zidentyfikowano dwa opublikowane badania kliniczne: aktywne z ukończoną fazą rekrutacji NCT00323713 (ERIKA study: *Di Iorio 2003, Di Iorio 2004, Bellizzi 2006*) oraz zakończone NCT00388648 (*Maiorca 2000, Brunori 2007*). Ponadto odnaleziono pięć badań randomizowanych, w tym jedno podwójnie zaślepienie oraz 4 typu

*open-label*, gdzie u pacjentów w wieku od 18 do 80 lat z PChN leczenie z użyciem ketoanalogów w połączeniu z dietą niskobiałkową porównywane jest z dietą (nisko)białkową. Jednak trzy z wymienionych badań (NCT00734552, NCT00633646, NCT01255020) obejmują pacjentów, którzy przed włączeniem do badania byli poddani dializie, a jedno pacjentów w stadium III i IV PChN (NCT01418508), co stanowi nieadekwatną populację do analizowanej w niniejszym przeglądzie. Szczegóły ww. niepublikowanych prób klinicznych zostały zawarte w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie ketoanalogów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (stan na 18.07.2012 r.)**

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<b>NCT00364884</b>	<i>Keto-/Amino Acid Supplemented Low Protein Diet in Patients With Chronic Kidney Disease</i>	Pacjenci w wieku 20-65 lat z poziomem kreatyniny w surowicy $\geq 6$ mg/dl w wizycie 12 oraz klirensiem kreatyniny $< 15$ ml/min w wizycie 13 z przewlekłą chorobą nerek	Dieta niskobiałkowa plus keto/amino-kwasy vs dieta niskobiałkowa	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i> fazy IV	Nieznany (nie weryfikowane ostatnio)
<b>NCT00734552</b>	<i>Study to Evaluate the Protective Effect of <math>\alpha</math>-Keto Acid With Low-Protein Diet (LPD) on Renal Function (RRF) in Peritoneal Dialysis (PD) Patients</i>	Pacjenci w wieku 20-75 lat poddani dializie otrzewnowej przez ostatni miesiąc przed włączeniem do badania z GFR $\geq 3$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	$\alpha$ -Keto kwas (0.1/kg/d) plus dieta niskobiałkowa (0.8 g/kg/d) vs normalna dieta białkowa (1.0-1.2 g/kg/d)	Randomizowane prospektywne badanie typu <i>open-label</i>	Nieznany (nie weryfikowane ostatnio)
<b>NCT00633646</b>	<i>Effect of Protein-Restricted Diet on Nitrogen Balance and Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis (PD) Patients</i>	Pacjenci w wieku 18-80 lat poddani dializie otrzewnowej przez ostatni miesiąc przed włączeniem do badania	Dieta niskobiałkowa (0.6-0.8 lub 1.0-1.2 g/kg/d) vs dieta nisko-białkowa plus keto kwasy vs dieta wysoko-białkowa	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i>	Zakończone ( <i>completed</i> )
<b>NCT01255020</b>	<i>Renal Protective Effects of Restricted Protein Dietary With <math>\alpha</math>-keto Acid in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients</i>	Pacjenci w wieku 18-70 lat z niewydolnością nerek poddani dializie otrzewnowej przez $\geq 3$ miesiące przed włączeniem do badania z GFR $\geq 3$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Dieta niskobiałkowa plus alfa ketokwasy vs dieta niskobiałkowa plus placebo	Randomizowane badanie typu <i>double-blind</i>	Na etapie rekrutacji pacjentów ( <i>recruiting</i> )
<b>NCT01418508</b>	<i>Effects of Low Protein Diet Supplemented Keto-/Amino Acid in Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease (CKD)-ELPD Study (ELPD-CKD)</i>	Pacjenci w wieku 18-75 lat z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3b i 4 z 15ml/min/1.73m <sup>2</sup> $\leq$ GFR $\leq 45$ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d) vs dieta niskobiałkowa plus alfa-ketokwas vs dieta o bardzo małej zawartości białek (0,3 g/kg/d) plus alfa-ketokwas	Randomizowane badanie typu <i>open-label</i>	Na etapie rekrutacji pacjentów ( <i>recruiting</i> )

## **4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych**

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## **4.6. Ocena jakości danych**

### **4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna**

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [3]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [5] i zamieszczono w podsumowaniu.

#### **4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych oraz w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

### **4.7. Analiza ilościowa**

#### **4.7.1. Parametry efektywności klinicznej**

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

#### 4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [3], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*) oraz parametru *number needed to treat* (NNT) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* [3].

#### 4.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędy standardowe (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

### 4.8. Metaanaliza statystyczna

#### 4.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [3]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem

losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

#### 4.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [3] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [3, 7]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

#### 4.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszla, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).



W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [3, 8].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 4.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* [3] w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [3]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszla.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszla (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszla (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIAŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBAŁ NEREK W IV I V STADIUM**

### **5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji**

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 4 pierwotne, jednośrodkowe badania z randomizacją (podtyp II A): [REDACTED] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*. W odnalezionych badaniach efektywność ketoanalogu aminokwasów (preparat Ketosteril®) podawanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d (tzw. ketodietę, VLPD, ang. *very low protein diet*) bezpośrednio porównywano z dietą niskobiałkową (LPD, ang. *low protein diet*) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V oraz przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego. Odnalezione piąte badanie z randomizacją *Jungers 1987* przedstawiono w osobnym rozdziale dotyczącym stosowania analizowanego ketoanalogu w populacji pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (V stadium PChN).

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Tabela 2.  
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (Garneata 2012-unpublished, Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999)

Badanie	Garneata 2012-unpublished (II A)	Mircescu 2007 (IIA)	Feiten 2005 (II A)	Malvy 1999 (II A)
Ocena w skali Jadad	■	2	1	2
Liczba ośrodków	■	1, Rumunia	1, Brazylia	1, Francja
rodzaj badania		Jednoośrodkowe, prospektywne RCT		
randomizacja	■	Randomizacja 1:1, brak opisu zastosowanej metody randomizacji	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji
zaślepienie	■	Brak, open-label	Brak, open-label	Brak, open-label
hipoteza badawcza	■	Nie podano	Nie podano	Nie podano
Ukrycie kodu randomizacji		Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment)		
Sposób określenia wielkości próby	■	By uzyskać istotną różnicę 10% pomiędzy grupami w ocenie 25% prawdopodobieństwa osiągnięcia SNN lub 50% redukcji eGFR z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną w każdym ramieniu musi się znaleźć 96 pts	Nie podano	Nie podano
Analiza ITT	■	Nie zachowana*	Zachowana^	Zachowana
Utrata pacjentów z badania	■	W grupie VLPD+KA: 1 pt przerwał leczenie. W grupie LPD: 7 pts przerwało leczenie	Nie podano	W grupie VLPD+KA: 6 pts odmówiło przyjmowania diety, 2 pts zmarło. W grupie LPD: 2 pts odmówiło stosowania się do diety, 2 pts zmarło

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

<b>Źródła finansowania</b>	█	National Kidney Foundation, Inc. (2007), Rumunia	CAPES, Oswaldo Ramos Foundation and Fresenius Kabi, Ltda.	Nie podano
<b>Stan upublicznienia</b>	█	Mircescu et al. <i>Journal of Renal Nutrition</i> 2007; 17 (3): 179-188 [2]	Feiten et al. <i>European Journal of Clinical Nutrition</i> 2005; 59: 129-136 [3]	Malvy et al. <i>Journal of the American College of Nutrition</i> 1999; 18 (5): 481-486 [4]
<b>Komentarz</b>	█	Wielkość próby nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji niewydolności nerek	-	-

\*Za wyjątkiem oceny liczby pacjentów wymagającej zastosowania leczenia nerkozastępczego (RRT) oraz utraty pacjentów z badania;

\*\*\*Dane nieopublikowane pochodzą z materiałów nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

^Za wyjątkiem oceny: stężenia albuminy, stężenia wodorowęglanów, stężenia wapnia i fosforu, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała, spożycia białka;

^^Za wyjątkiem utraty pacjentów z badania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Eksperyment *Mircescu 2007* przeprowadzono na 53 pacjentach z PChN oraz z GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (włączanych w okresie od 15 stycznia 2004 r. do 15 lutego 2005 r.) losowo przydzielonych do dwóch ramion badania: (a) przyjmujących dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami (preparat Ketosteril®) (n=27 pts) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d) (n=26 pts). Okres trwania badania wynosił 60 tygodni, z czego 12 tygodni trwała faza wyjściowa przed randomizacją, a po randomizacji okres obserwacji wynosił 48 tygodni.

Do kolejnej próby klinicznej *Feiten 2005* włączono 24 pacjentów z PChN oraz klirensiem kreatyniny <25 ml/min, których losowo przydzielono do dwóch ramion (po 12 pts w każdym): (A) VLPD + KA - stosującej ketodietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną preparatem Ketosteril® oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d). Okres obserwacji w tej próbie wynosił 4 miesiące.

Do badania *Malvy 1999* włączono pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którzy w latach od 1 stycznia 1983 r. do 1 maja 1987 r. byli leczeni we francuskiej klinice na Oddziale Nefrologii, oraz u których współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (łącznie 50 osób). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do dwóch 25-osobowych grup: (A) VLPD+KA - stosującej dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,3 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami i hydroksyanalogami aminokwasów (preparat Ketosteril®) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d). Minimalny czas follow-up wynosił 3 miesiące.

## 5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań ([REDACTED], *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy stosującej ketodietę - VLPD+KA (dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d uzupełniana keto analogami (preparat Ketosteril®)) lub do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 - 0,65 g/kg/d) - LPD.

W żadnym z włączonych badań nie podano opisu zastosowanej metody randomizacji. Jedynie w badaniu *Mircescu 2007* podano, iż pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w stosunku 1:1, choć na podstawie liczb pacjentów przydzielonych do grup w pozostałych badaniach widoczna jest ta sama zależność.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Jedynie w próbie klinicznej *Mircescu 2007* autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. By uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami w ocenie 25% prawdopodobieństwa osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. Wielkość próby uzyskana w powyższym eksperymencie nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa badań *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów, za wyjątkiem kilku punktów końcowych badania *Feiten 2005* (stężenie albuminy, wodorowęglanów, wapnia, fosforu, spożycia białka oraz masy tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała).

■ *Mircescu 2007* może wpłynąć nie zachowana analiza ITT w ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

W analizowanych badaniach odnotowano różnice w okresach obserwacji. Jedynie w badaniach ■ *Mircescu 2007* wszystkie oceniane punkty końcowe były oceniane w tym samym okresie leczenia i obserwacji równym 48 tygodni. W próbie klinicznej *Malvy 1999* okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wyniki ww. badań zdecydowano się poddać metaanalizie. Natomiast punkty końcowe w badaniu *Feiten 2005* oceniano w krótkim okresie obserwacji równym 4 miesiące. Analitycy postanowili przedstawić wyniki tego badania osobno, z uwagi na zbyt rozbieżny okres obserwacji, który dodatkowo w opinii eksperta medycznego jest za krótki i niewystarczający do oceny parametrów składu ciała.

W procesie oceny wiarygodności badań włączonym próbom klinicznym przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania ■ *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999* włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie *Feiten 2005* zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad, gdyż dodatkowo nie przedstawiono w nim informacji na temat utraty pacjentów z badania. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty.

### 5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych ■

■ *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* przedstawiono poniżej.

**Tabela 3.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy ( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>T</b>	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
<b>Mircescu 2007 (IIA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z PChN w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>• Szacunkowy GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (formuła MDRD4);</li> <li>• Stabilna czynność nerek w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• Proteinuria &lt;1 g/g kreatyniny w moczu;</li> <li>• Dobry stan odżywienia (SGA A/B – prawidłowy stan odżywienie/podejrzanie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia, albumina w surowicy &gt; 3,5 g/dl);</li> <li>• Spodziewane dobre <i>compliance</i> względem przepisanej diety;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Słaba kontrola ciśnienia tętniczego (&gt;145/85 mmHg);</li> <li>• Współistniejące zaburzenia/choroby tj. cukrzyca, niewydolność serca, czynna choroba wątroby, choroby układu trawiennego z niedożywieniem, stan zapalny lub terapia przeciw-zapalna;</li> <li>• komplikacje mocznicowe: zapalenie osierdzia, polineuropatia (zespół obwodowy);</li> <li>• zaburzenia odżywiania: anoreksja, nudności</li> </ul>
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii UNIFESP (Federal University of Sao Paulo) oraz Oswaldo Ramos Foundation;</li> <li>• Pacjenci w wieku &gt; 18 lat;</li> <li>• Klirens kreatyniny ≤25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność chorób katabolicznych (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne i nadciśnienie złośliwe).</li> </ul>
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z PChN leczeni w klinice na oddziale Nefrologii CHU Bretonneau we Francji w latach od 1 stycznia 1983 r. do 1 maja 1987 r.;</li> <li>• GFR &lt;20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (klirens kreatyniny &lt; 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>• Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z cukrzycą, nowotworem, chorobami układowymi, uropatią zaporową oraz szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek.</li> </ul>

PChN – przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*);  
GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*);  
SGA – subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (ang. *Subjective Global Assessment*)

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania są identyczne w próbach [redacted] *Mircescu 2007*. Do eksperymentów włączano pacjentów z PChN i GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dodatkowo autorzy publikacji *Mircescu 2007* opisali, iż podczas 12 tygodni fazy wstępnej badania przed randomizacją pacjenci co 2 tygodnie byli monitorowani względem *compliance* do zalecanej diety niskobiałkowej (0,6 g/kg/d) – ocena spożycia białka na podstawie



wzoru Mitch-Maroni'ego i podaży energii całkowitej (30 kcal/kg/d) – oszacowanej na podstawie 3-dniowego dziennika dietetycznego. Pacjenci zostali włączeni do badania, jeśli wykazano u nich dobre *compliance*, zdefiniowane jako spożycie białka i energii wahające się w granicach  $\pm 10\%$  wartości rekomendowanych. Kryteria włączenia i wykluczenia są również podobne w badaniach *Feiten 2005* i *Malvy 1999*, choć włączani do tych prób pacjenci mają bardziej zaawansowaną PChN (zawężone kryterium klirensu kreatyniny do  $\leq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i do  $< 19$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odpowiednio w pierwszym i drugim eksperymencie). W badaniu *Feiten 2005* autorzy przedstawiają, że 75% pacjentów włączonych do badania znajdowało się w 4 stadium PChN.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka pacjentów włączonych do badań**

Parametr	Garneata 2012- unpublished (IIA)		Mircescu 2007 (IIA)		Feiten 2005 (IIA)		Malvy 1999 (IIA)	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Liczba pacjentów, N	■	■	27	26	12	12	25	25
Liczba mężczyzn, n (%)	■	■	17* (63)	15* (58)	7 (58,3*)	8 (66,7*)	14 (56,0*)	15 (60,0*)
Liczba kobiet, n (%)	■	■	10 (37)*	11 (42)*	5 (41,7*)	4 (33,3*)	11 (44,0*)	10 (40,0*)
Wiek w latach, średnia (SD)	■	■	55,0 (12,7)	53,6 (11,0)	49,7 (11,3)	43,9 (16,3)	53,8 (11,0)	56,0 (14,0)
Waga w kilogramach, średnia (SD)	■	■	bd	bd	bd	bd	60,3 (10,7)	61,7 (10,0)
BMI w kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	■	■	23,6 (3,4)	22,9 (4,7)	24,7 (2,9)	25,5 (4,8)	bd	bd
GFR w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	■	■	17,9 (4,8)**	16,1 (4,8)**	bd	bd	14,8 (4,4)***	13,9 (3,8)***
Klirens kreatyniny w ml/min, średnia (SD)	■	■	bd	bd	16,7 (5,3)	17,8 (2,9)	bd	bd
Stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl, średnia (SD)	■	■	4,1 (1,3)	3,9 (1,4)	4,6 (1,6)	4,9 (1,8)	bd	bd
Stężenie azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl, średnia (SD)	■	■	bd	bd	61,4 (12,8)	61,7 (23,8)	bd	bd
Poziom białka w moczu (proteinuria) w g/24h, średnia (SD)	■	■	0,56 (0,19)	0,67 (0,21)	1,25 (1,5)	0,66 (0,5)	bd	bd
Ciśnienie krwi w mm Hg, średnia (SD)	skurczowe	■	125,2 (27,1)	125,3 (24,5)	bd	bd	155,4 (27,0)	158,3 (26,8)
	rozkurczowe	■	74,6 (15,7)	70,8 (14,0)	bd	bd	89,9 (14,0)	88,1 (17,5)
Etiologia niewydolności nerek (nefropatia),	■	■	16* (59)#	15* (57)#	0	3	4	7

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Parametr	Garneata 2012- unpublished (IIA)		Mircescu 2007 (IIA)		Feiten 2005 (IIA)		Malvy 1999 (IIA)	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
<b>n (%)</b> :								
nefropatia nadciśnieniowa	■	■	bd	bd	7	3	5	5
śródmiażdżowe zapalenie nerek	■	■	7* (27)	7* (28)	1	2	6	3
choroby naczyniowe	■	■	1* (5)	2* (6)	bd	bd	bd	bd
wielotorbielowatość nerek	■	■	bd	bd	bd	bd	6	9
uropatia	■	■	bd	bd	bd	bd	1	1
Zespół Alporta	■	■	bd	bd	bd	bd	1	0
Choroby dziedziczne, wrodzone	■	■	2* (6)	2* (7)	bd	bd	bd	bd
inne	■	■	1* (3)	1* (2)	1	1	2	0
nieokreślone	■	■	bd	bd	3	3	bd	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. estimated glomerular filtration rate) na podstawie wzoru MDRD;

\*\*\*Obliczono na podstawie wzoru Cockcrofta;

bd- brak danych;

^Autorzy podają wartość w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

^^Wartości podane w mikromolach na litr;

#Wartość dotyczy średniego ciśnienia tętniczego (MAP);

# #Dotyczy pierwotnych nefropatii kłębuszkowych;

GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. Glomerular Filtration Rate)

W materiałach nadesłanych przez Firmę Zlecającą dotyczących [REDAKTOWANE]

Podczas trwania badania *Mircescu 2007* ośmiu pacjentów (1 pt z grupy VLPD+KA oraz 7 pts z grupy LPD) wymagało rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), w związku z czym przerwano u nich leczenie ketoanalogami i wykluczono ich z analizy punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa za wyjątkiem oceny potrzeby rozpoczęcia RRT. W badaniu tym odsetek pacjentów z optymalnie kontrolowanym ciśnieniem krwi w grupie VLPD+KA wynosił 92,4% a w grupie LPD 89,8% na wejściu do badania. 87% vs 83% pts odpowiednio w grupach VLPD+KA vs LPD przyjmowało leczenie przeciwnadciśnieniowe, a 64% i 68% odpowiednio w tych grupach otrzymywało ACEIs i/lub ARBs.

#### 5.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach [REDAKTOWANE], *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* włączonych do analizy.

Tabela 5.  
Charakterystyka interwencji ([REDAKTOWANE], *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*, *Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
[REDAKTOWANE] <i>Mircescu 2007</i> (IIA)	VLPD+KA	Dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 1 tabletki/5 kg/d	48 tygodni
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d spożycia białka)	
<i>Feiten 2005</i> (IIA)	VLPD+KA	Dieta pochodzenia roślinnego ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 1 tabletki/5 kg/d*	4 miesiące
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d spożycia białka)	
<i>Malvy 1999</i> (IIA)	VLPD+KA	Dieta roślinna ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,3 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 0,17±0,03 g/kg/d	co najmniej 3 miesiące**
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,65 g/kg/d spożycia białka)	

\*Ketosteril podawany jest w 3 dawkach stosowanych podczas posiłku; zawartość keto i hydroksyanalogów aminokwasów w 1 tabletki wynosi 0,63 g;

\*\*Dane odczytane z krzywej przeżywalności Kaplana-Meiera sugerują, iż maksymalny okres obserwacji pacjentów wynosił nieco ponad 35 miesięcy

W trzech próbach klinicznych ( [REDACTED] *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005*) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d). Natomiast w eksperymencie *Malvy 1999* oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletka/3,2 - 4,5 kg/d).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Próbie kliniczną *Mircescu 2007* zaprojektowano na okres 60 tygodni: 12 tygodni fazy wstępnej przed randomizacją (zalecane LPD z 0,6 g/kg/d spożycia białka i podaż energii 30 kcal/kg/d), w której co 2 tygodnie oceniano *compliance*, oraz 48 tygodni fazy leczenia po randomizacji do grup: VLPD+KA (0,3 g/kg/d + 1 tabletka keto analogu/5kg/d) i LPD (kontynuacja diety niskobiałkowej). Jeśli to było wymagane pacjenci otrzymywali dodatkowo wapń i roztwory wodne witamin. Schemat podawania żelaza zgodny był z wytycznymi *the Romanian Best Practice Guidelines for the Treatment of Anaemia*. Pacjenci, u których stężenie żelaza w surowicy było <200 ng/ml, otrzymywali dożylnie 100 mg/tyd. sacharozy żelaza (Venofer). U pacjentów ze stężeniem żelaza w surowicy na poziomie 200-400 ng/ml, otrzymywali sacharozę żelaza w dawce 100 mg co drugi tydzień, natomiast raz na miesiąc w przypadku gdy stężenie żelaza wahało się w granicach 400-500 ng/ml. W przypadku przekroczenia stężenia żelaza w surowicy powyżej 500 ng/ml terapia żelazem była zatrzymana. W badaniu nie stosowano suplementacji doustnej żelaza. W tej próbie klinicznej 87% vs 83% pts odpowiednio w grupach VLPD+KA vs LPD przyjmowało leczenie przeciwnadciśnieniowe, a 64% i 68% odpowiednio w tych grupach otrzymywało ACEIs i/lub ARBs. Liczba leków przeciwnadciśnieniowych w przeliczeniu na 1 pacjenta na wejściu wynosiła  $2,2 \pm 1,3$  w grupie VLPD+KA oraz  $2,1 \pm 1,2$  w grupie LPD.

W badaniu *Feiten 2005* pacjenci stosowali dietę z ograniczeniem podaży białka do 0,6 g/kg wagi ciała/dobę przez okres co najmniej 1 miesiąca przed randomizacją. Przepisana pacjentom obu grup podaż energii wynosiła 30-35 kcal/kg idealnej masy ciała/d. Dodatkowo wszystkim pacjentom podawano suplementy witaminy B i w razie potrzeby przepisywano żelazo (podczas badania 11 pts wymagało suplementacji: 7 pts w grupie VLPD+KA oraz 4 pts w grupie LPD) oraz związki wiążące fosforany (podczas badania 4 pts wymagało zastosowania węglanu wapnia: 1 pt w grupie VLPD+KA oraz 3 pts w grupie LPD). Łącznie 23 pts (96%) stosowało furosemid jako diuretyk. Natomiast 22 pacjentom (92%) przepisano leczenie przeciwnadciśnieniowe. ACEI przepisano 4 pts z grupy VLPD+KA oraz 5 pts z grupy LPD.

W próbie klinicznej *Malvy 1999* wszyscy pacjenci otrzymywali codziennie suplement witaminy D3 (25-50 µg), kwasu nikotynowego (25 mg), witaminy C (70 mg), kwasu foliowego (130 µg)

i tiaminy (5 mg), ryboflawinę (5 mg), witaminy B6 (1,5 mg) oraz B12 (3 µg). W zależności od poziomów wapnia i fosforanów w osoczu, pacjentom podawano wapń (1-4 g/d) oraz wodorotlenek glinu. Autorzy badania założyli, iż zastosowane leczenie było przerwane w przypadku, gdy GFR oszacowano na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zgodnie z formułą: (klirens kreatyniny + klirens mocznika)/2 lub w przypadku stwierdzenia przez dwóch nefrologów nietolerancji węglowodanów w mocznicy wymagającej przeprowadzenia dializy.

## 5.5. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując analizowane badania pod względem populacji pacjentów włączonych do tych czterech prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). Choć wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych eksperymentów byli w stadium IV lub V PChN, należy zwrócić uwagę na współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) lub klirens kreatyniny oszacowany u tych pacjentów na wejściu, które stanowią parametry oceny zaawansowania choroby. Do próby klinicznej *Malvy 1999* włączano pacjentów z najniższym GFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co odpowiada za większy stopień zaawansowania PChN u tych pacjentów. W badaniu *Feiten 2005* jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania był klirens kreatyniny <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dodatkowo autorzy przedstawiają, że 75% pacjentów włączonych do tego badania znajdowało się w 4 stadium PChN. Natomiast w [REDACTED] [REDACTED] *Mircescu 2007* włączani pacjenci mieli GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stadium zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. [REDACTED] [REDACTED] w przeciwieństwie do pozostałych badań (*Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*), gdzie w jednej grupie znajduje się mniej niż 30 pacjentów.

Nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Badania są zgodne pod względem cech demograficznych włączonych pacjentów. Odsetek mężczyzn we wszystkich badaniach był większy niż kobiet i wynosił od 56% do prawie 67%, średni wiek wynosił około 54,5 lat w badaniach *Mircescu 2007* i *Malvy 1999* natomiast około 47 lat w badaniu *Feiten 2005*.

We wszystkich badaniach zastosowano podobny schemat dawkowania ketoanalogu. W trzech próbach klinicznych ([REDACTED], *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005*) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletki/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d). W eksperymencie *Malvy 1999* oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletki/3,2 - 4,5 kg/d). Oba zastosowane dawkowania są zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nieznaczne różnice wystąpiły w przepisanej diecie

niskobiałkowej w badaniu *Malvy 1999* (0,65 g/kg/d w porównaniu z 0,6 g /kg/d w pozostałych badaniach). Najwięcej pacjentów (92%) stosowało leczenie przeciwnadciśnieniowe w badaniu *Feiten 2005*.

## 5.6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż niektóre z punktów końcowych są parametrami skuteczności, ale odzwierciedlają również bezpieczeństwo analizowanej terapii [REDACTED] podjęto decyzję, by przedstawić ich ocenę w jednym podrozdziale. W pierwszej kolejności przedstawiono istotne klinicznie [REDACTED] punkty końcowe, które są ważne z punktu widzenia pacjenta. Następnie oceniano drugorzędowe punkty końcowe.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opiera się na pierwszorzędowych punktach końcowych dotyczących: (A) progresji przewlekłej choroby nerek (PChN): [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), czas „przeżycia” nerki, szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy oraz (B) wystąpienia zgonów. Dodatkowo w analizie skuteczności i bezpieczeństwa analizowano drugorzędowe punkty końcowe dotyczące: (a) zaburzeń metabolicznych: stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn Ca x P, fosfataza zasadowa, (b) wskaźników antropometrycznych: BMI, masa ciała, TSF (grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia), MAMC (obwód środkowej części ramienia), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, (c) wskaźników biochemicznych: stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie RBP (białka wiążącego retinol), (d) prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), (e) *compliance* – oceny stopnia dyscypliny terapeutycznej: pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka i podaż energii, (f) utraty pacjentów z badania oraz (g) działań niepożądanych.

Powyższe punkty końcowe zostały przedstawione dla okresów obserwacji i leczenia: T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania), jeśli takie dane były dostępne w badaniu oraz Tk (zakończenie badania), który wynosił od 4 miesięcy (*Feiten 2005*), poprzez 48 tygodni (12 miesięcy, [REDACTED] *Mircescu 2007*), do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy, *Malvy 1999*).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, [REDACTED] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby, obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii oraz są istotne klinicznie z punktu widzenia pacjenta.

Metaanalizę wyników badań [REDACTED] *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999* przeprowadzono dla danego wspólnego punktu końcowego ocenianego w podobnym okresie obserwacji tj. średni okres 12 - 18 miesięcy. Natomiast wyniki badania *Feiten 2005* przedstawiono osobno z uwagi na znacznie odbiegający okres obserwacji, który był równy 4 miesiące i w opinii eksperta nie był wystarczający, aby wyniki dotyczące składu ciała mogły być odniesione na populację generalną, co stanowi ograniczenie tej próby.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych zamieszczone w badaniach [REDACTED] *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* i *Malvy 1999*.



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka punktów końcowych (Garneata 2012-unpublished, Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999)**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Analizowane w niniejszym raporcie punkty końcowe</b>			
Potrzeba rozpoczęcia RRT	Mircescu 2007 (IIA)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT)	n (%), OR (95% CI)
Czas „przeżycia” nerki	Mircescu 2007 (IIA)	Średni czas od rozpoczęcia terapii do wystąpienia SNN w tyg.	Średnia
eGFR/ klirens kreatyniny	Mircescu 2007 (IIA)	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) na podstawie wzoru MDRD w ml/min/1,73m <sup>2</sup> na wejściu i w 48 tyg. leczenia	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	Feiten 2005 (IIA)	Średni klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> na wejściu i w 4 miesiącu leczenia zmierzony z 24-h zbiórki moczu	
Stężenie kreatyniny w surowicy	Mircescu 2007 (IIA)	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl na wejściu i w 48 tyg. leczenia	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD WMD (95% CI)
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl na wejściu i w 4 miesiącu leczenia	

Progresja PChN

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Stężenie mocznika w surowicy	[redacted]	Średnie stężenie mocznika w surowicy w mg/dl na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)		
	Malvy 1999 (IIA)		
Zgony	Feiten 2005 (IIA)	Obliczone na podstawie stężenia azotu mocznikowego w surowicy podanego w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	n (%)
	[redacted]	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 48 tygodni obserwacji i leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)		
Stężenie wodorowęglanów w surowicy	Malvy 1999 (IIA)	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie od 3 do około 37 miesięcy obserwacji	n (%), OR (95% CI)
	[redacted]	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy w mEq/l (mmol/l) na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)		
Zaburzenia metaboliczne	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy w mmol/l na wejściu i w 4 miesiącu leczenia	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD WMD (95% CI)
	[redacted]	Średnie stężenie wapnia w surowicy w mEq/l na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)		
Stężenie wapnia w surowicy	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie jonów wapnia w mmol/l na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	Średnia średnia zmiana Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD WMD (95% CI)
	[redacted]		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Wskaźniki antropometryczne	Malvy 1999 (IIA)	Średnie stężenie wapnia w surowicy w mg/dl na wejściu i na końcu badania	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD WMD (95% CI)
	██████████	Średnie stężenie fosforanów w surowicy w mg/dl na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie fosforu w surowicy w mg/dl na wejściu i na końcu badania	
	Malvy 1999 (IIA)	Średni iloczyn stężeń Ca x P w mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	██████████	Średnia aktywność fosfatazy zasadowej w j/l na wejściu i po 48 tygodniu leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)	Średnia aktywność fosfatazy zasadowej w j/l w okresie do około 37 miesięcy	
	Malvy 1999 (IIA)	Średni wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> ) w kg/m <sup>2</sup> na wejściu i w 48 tyg. leczenia	
	Mircescu 2007 (IIA)	Średni wskaźnik masy ciała w kg/m <sup>2</sup> na wejściu i w 4 miesiącu leczenia obliczony poprzez ilorzaz masy ciała przez wzrost do potęgi drugiej	
	Feiten 2005 (IIA)	Średnia masa ciała w kg na wejściu (T0) i na końcu badania (Tk)	
Malvy 1999 (IIA)			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Grubość fałdu skórno nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF)</b>	<p>██████████</p>	<p>Średnia grubość fałdu skórno nad tricepssem w cm na wejściu i po 48 tygodniach leczenia</p>	<p>Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD, WMD (95% CI)</p>
	<p>Mircescu 2007 (IIA)  Feiten 2005 (IIA)</p>	<p>TSF mierzona z dokładnością do milimetra przy użyciu suwmiarki Lange (Cambridge Instrument, USA) i uśredniona z trzech pomiarów niedominującej strony ciała, średnią procentową wartość na wejściu i po 4 miesiącach leczenia otrzymano przy użyciu tablic rozkładów percytylowych NHANES (Frisancho 1981)</p>	
<b>Obwód środkowej części ramienia (MAMC)</b>	<p>██████████</p>	<p>Średni obwód środkowej części ramienia w cm na początku i po 48 tygodniu leczenia</p>	
	<p>Mircescu 2007 (IIA)  Feiten 2005 (IIA)</p>	<p>MAMC obliczony z pomiarów obwodu ramienia oraz grubości fałdu tricepsu niedominującej strony ciała, średnia procentowa wartość na wejściu i po 4 miesiącach leczenia otrzymano przy użyciu tablic rozkładów percytylowych NHANES (Frisancho 1981)</p>	
<b>Masa tkanki tłuszczowej</b>	<p>██████████</p>	<p>Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej otrzymana dzięki analizie impedancji bioelektrycznej (BIA) przy użyciu techniki z jedną częstotliwością w systemie tetrapolarnym (800 A, 50 kHz, BIA 101 Quantum, USA). Oszacowanie przy użyciu oprogramowania Fluids&amp;Nutrition (v.3)</p>	<p>Średnia, SD, średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)</p>
	<p>Malvy 1999 (IIA)  Feiten 2005 (IIA)  Malvy 1999 (IIA)</p>	<p>Średnia masa tkanki tłuszczowej w kg na wejściu i na końcu badania</p>	
<b>Beztłuszczowa masa ciała</b>	<p>██████████</p>	<p>Średnia beztłuszczowa masa ciała podana w kg na wejściu i na końcu badania</p>	
	<p>Malvy 1999 (IIA)</p>		

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Wskaźniki biochemiczne</b>	<b>Stężenie albumin w surowicy</b>	Średnie stężenie albumin w surowicy w g/dl na wejściu i po 48 tygodniach leczenia	
		Mircescu 2007 (IIA)	
		Feiten 2005 (IIA)	
	<b>Stężenie cholesterolu w surowicy</b>	Średnie stężenie albumin w surowicy w g/l na wejściu i na końcu badania	
		Mircescu 2007 (IIA)	
		Feiten 2005 (IIA)	
<b>Stężenie triglicerydów</b>	Średnie stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy w mg/dl na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania		
	Mircescu 2007 (IIA)		
	Feiten 2005 (IIA)		
<b>Stężenie RBP</b>	Średnie stężenie cholesterolu w surowicy w mmol/l w T0 i Tk badania		
	Mircescu 2007 (IIA)		
	Feiten 2005 (IIA)		
<b>Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)</b>	Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg subiektywnej globalnej skali oceny, SGA)	Średnie stężenie albumin w surowicy w mg/dl na wejściu i po 4 miesiącach leczenia	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
		Mircescu 2007 (IIA)	
			n (%), OR (95% CI)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Pacjenci stosujący się do zalecanej diety</b>	Malvy 1999 (IIA)	Liczby i odsetki pacjentów, którzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej, stosowanie się do przepisanej diety	n (%), OR (95% CI)
	██████████	Średnie spożycie białka w g/kg/d na wejściu i po 48 tygodniu leczenia oszacowane z wydalania azotu mocznikowego na podstawie wzoru Mitch-Maroni'ego	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	Mircescu 2007 (IIA)	Średnie spożycie białka w g/kg/d na wejściu i po 4 miesiącach leczenia oszacowano z nPNA wyznaczonego na podstawie wzoru Sargent i Gotch (1979) z 24-h zbiórek moczu	
	Feiten 2005 (IIA)	Średnie spożycie białka w g/d na wejściu i na końcu badania oszacowane z azotu mocznikowego (UNA) na podstawie wzoru Maroni'ego	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	Malvy 1999 (IIA)	Średnia podaż energii w kcal/kg/d na wejściu i po 48 tygodniach leczenia oszacowana na podstawie 3-dniowego dziennika dietetycznego	
	<b>Podaż energii</b>	██████████	Średnia podaż energii w kcal/kg/d na wejściu i po 4 miesiącach leczenia oszacowana na podstawie 3-dniowego dziennika dietetycznego przy użyciu oprogramowania (UNIFESP) oraz tablic USA Department of Agriculture (1963)
Mircescu 2007 (IIA)		Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji (48 tygodni/od 3-37 miesięcy)	
Feiten 2005 (IIA)		Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane	n (%)
Mircescu 2007 (IIA)			
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	██████████		n (%)
	Malvy 1999 (IIA)		
<b>Działania niepożądane</b>	Mircescu 2007 (IIA)		n (%)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach (nie uwzględnione w analizie)</b>			
<b>Proteinuria</b>	█ <i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	Średnia proteinuria (zawartość białka) w g/g kreatyny w moczu  Średnia proteinuria (zawartość białka) w g/d	-  -
<b>Optymalna kontrola ciśnienia krwi</b>	█	Liczby i odsetki pacjentów z optymalnie kontrolowanym ciśnieniem krwi	-
<b>Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi</b>	<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w mm Hg	-
<b>Potrzeba suplementacji wapnia</b>	█	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba suplementacji wapnia	-
<b>Limfocyty</b>	<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	Liczba limfocytów x 10 <sup>3</sup> /μl	-
<b>TBPA</b>	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnia prealbumina wiążąca tyroksynę w g/l	-
<b>Stosunki walina-glicyna, tyrozyna-fenylalanina</b>	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnia zawartość aminokwasów	-
<b>Wydalenie mocznika</b>	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnie wydalanie mocznika w mmol/dobę	-
<b>PTH</b>	<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	Średnia wartość parathormonu w ng/ml	-
	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średnia wartość parathormonu w pg/ml	-
<b>PNA</b>	<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	Średnia szybkość generacji mocznika w przeliczeniu na białko w g/kg/d	-

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Zawartość fosforu i wapnia w diecie</b>	Feiten 2005 (IIA)	Średnia zawartość fosforu i wapnia w diecie w mg/d	-
<b>Stężenie glukozy w surowicy</b>	Feiten 2005 (IIA)	Średnie stężenie glukozy w mg/dl	-
<b>Wydzielanie fosforu z moczem</b>	Feiten 2005 (IIA)	Średnie wydzielenie fosforu z moczem w mg/24h	-

SD – odchylene standardowe; WMD – różnica średnich zmian; SNN – schyłkowa niewydolność nerek; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; RRT – terapia nerkozastępcza; RBP – białko wiążące retinol; SGA – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia; NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey*; nPNA – znormalizowany wskaźnik szybkości generacji mocznika w przeliczeniu na białko w diecie (ang. *normalized protein equivalent of nitrogen appearance*)



### 5.6.1. Progresja PChN

Ocena progresji przewlekłej choroby nerek była oparta o takie punkty końcowe jak: wystąpienie [redacted], [redacted], potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), „przeżycie” nerki, szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy. Analizę punktów końcowych parametrów ciągłych (poza czasem do wystąpienia SNN) przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N*	n (%)*	OR (95% CI)**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Parametr	VLPD+KA vs LPD

[Redacted text block]

#### 5.6.1.2. Potrzeba rozpoczęcia RRT

W badaniach [Redacted] *Mircescu 2007* zamieszczono dane odnośnie potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) u badanych pacjentów podczas trwania eksperymentu.

**Tabela 9.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia RRT w okresie obserwacji do 48 tygodni; VLPD+KA vs LPD ([Redacted], *Mircescu 2007*)

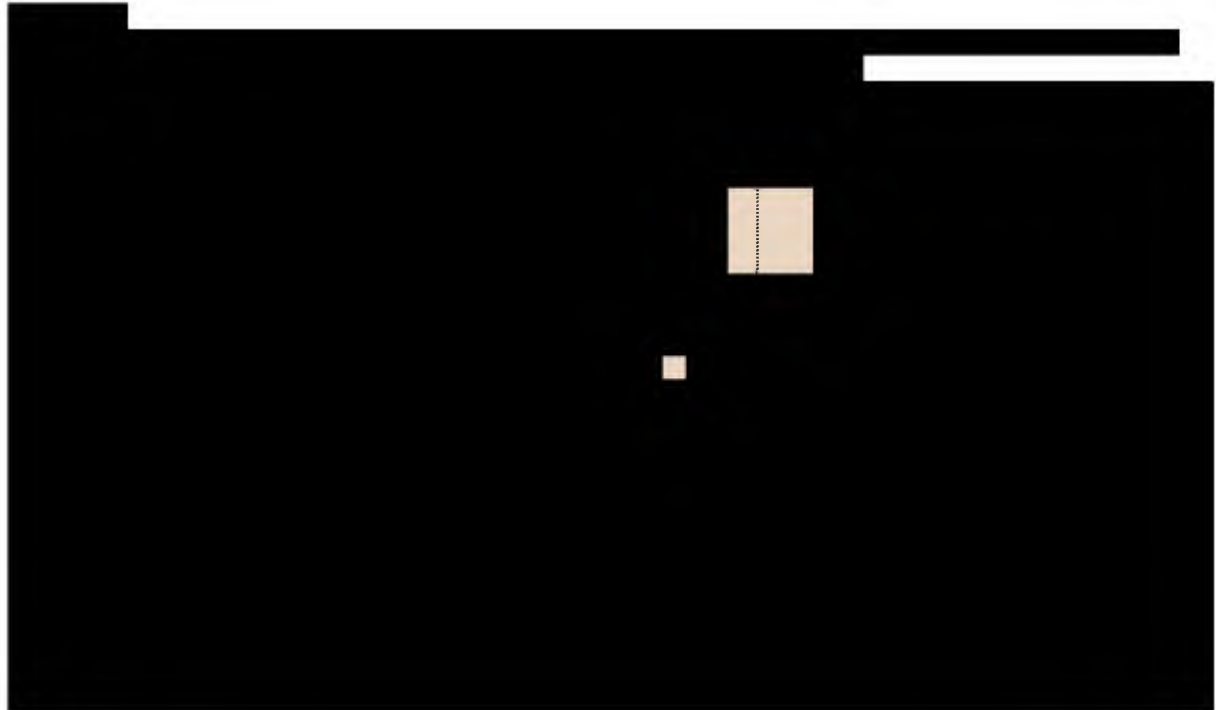
Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	27	1 (4)
	LPD		26	7 (27)

\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej były podobne w grupach w obu badaniach dla tego samego okresu obserwacji. Dodatkowo autorzy *Mircescu 2007* podają informację, że 1 pacjent, który przypisany był do grupy VLPD+KA w momencie randomizacji miał eGFR=9,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i rozpoczął hemodializę po 21 tygodniach leczenia, natomiast 7 pacjentów z grupy LPD z średnim eGFR = 11,2±0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wymagali wprowadzenia RRT po średnim czasie obserwacji równym 26,8 tygodni.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametr	VLPD+KA vs LPD
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W badaniu *Malvy 1999* na podstawie przeprowadzonej analizy krzywej Kaplana-Meiera względem pacjentów, którzy wymagali wprowadzenia dializy (GFR na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oszacowany ze stosunku (klirens kreatyniny+klirens mocznika)/2), autorzy wykazali brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma analizowanymi ramionami terapeutycznymi w ocenie „przeżycia nerki”, co jest związane bezpośrednio z wprowadzeniem terapii nerkozastępczej u pacjentów.

### 5.6.1.3. Czas „przeżycia” nerki

Czas „przeżycia” nerki w badaniach [Redacted] *Mircescu 2007* zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) (w pierwszej próbie) lub do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (RRT) (w drugiej próbie) u pacjentów, którzy wymagali leczenia nerkozastępczego w okresie 48 tygodni trwania leczenia.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
Czas „przeżycia” nerki dla 48-tygodniowego okresu leczenia; VLPD+KA vs LPD ([Redacted] *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni czas do rozpoczęcia RRT w tygodniach
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	1	21
	LPD		7	26,8

\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];  
\*\* punkt końcowy nazwano jako średni czas do wystąpienia SNN i dodatkowo zaznaczono, iż różnica pomiędzy analizowanymi grupami VLPD vs LPD w tym parametrze jest istotna statystycznie

[Redacted text block]

#### 5.6.1.4. Szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny (C<sub>Cr</sub>)

Ocenianym w badaniach [redacted] *Mircescu 2007* punktem końcowym w okresie obserwacji do 48 tygodni (Tk) był szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej otrzymano ze wzoru MDRD. Po obliczeniu średnich zmian analizowanego punktu końcowego względem *baseline* (T0), wykonano metaanalizę wyników dwóch wyżej wymienionych badań otrzymując różnicę średnich zmian eGFR pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

W badaniu *Feiten 2005* zamiast obliczonego eGFR autorzy oceniają jedynie klirens kreatyniny (C<sub>Cr</sub>) w okresie obserwacji równym 4 miesiące. Zgodnie z opinią eksperta medycznego klirens kreatyniny jest przybliżeniem GFR, jednak z uwagi na trudność pomiarów (24-h zbiórki moczu) wyniki w postaci klirensu kreatyniny są mniej precyzyjne.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie szacunkowego GFR ocenionego w badaniach [redacted] *Mircescu 2007*.

**Tabela 12.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) eGFR dla 48 tygodniowego okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ([redacted] *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie eGFR (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana eGFR dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Mircescu 2007 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	48 tyg.	26	18,3 (4,6)	15,4 (5,0)	-2,9 (-5,51; -0,29) [6,46]*
	<b>LPD</b>		19	17,9 (4,3)	13,4 (5,1)	-4,5 (-7,50; -1,50) [6,22]*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

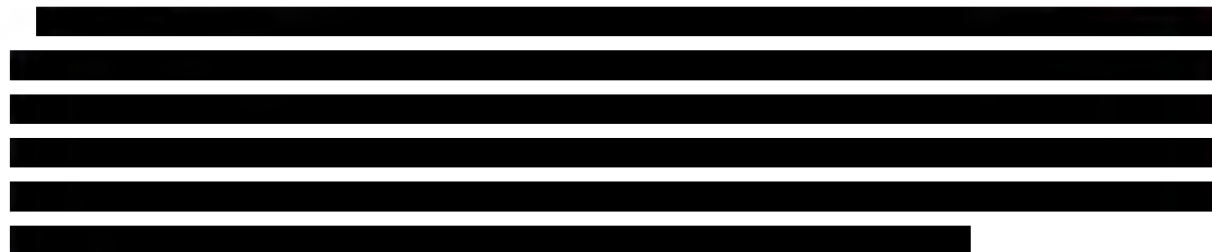
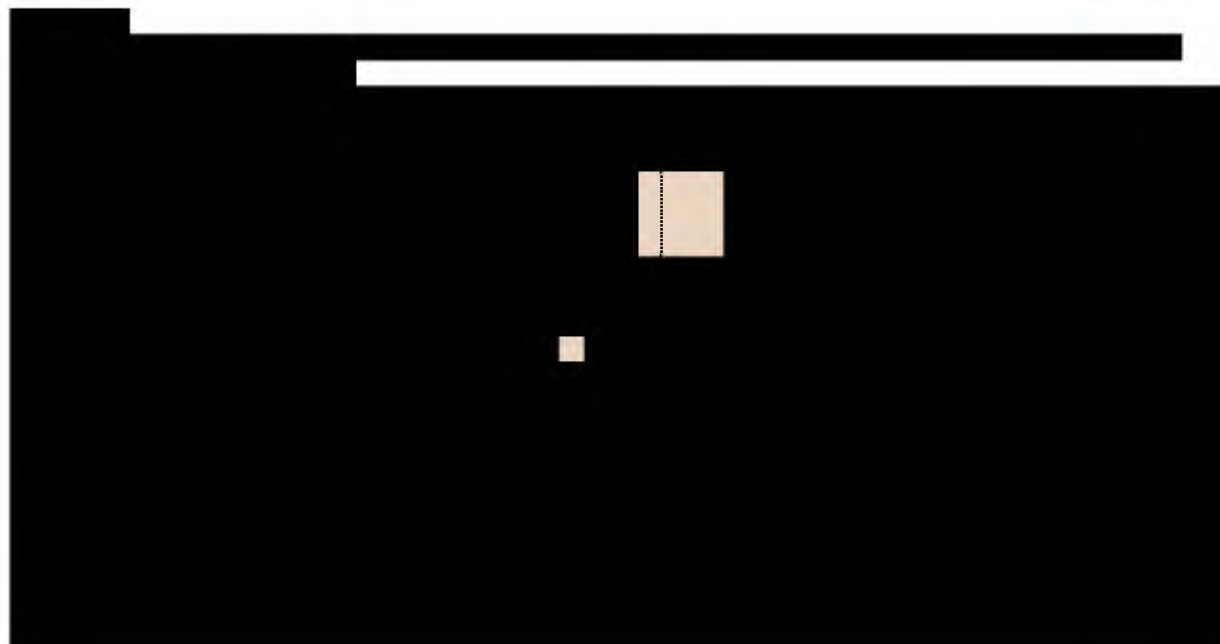
Z danych zawatych w powyższej tabeli wynika, iż w obu analizowanych badaniach odnotowano mniejsze spadki szacunkowego GFR w grupie stosującej dietę ze znacznie obniżoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) wynoszące [redacted] do -2,9 ml/min/48 tyg., w porównaniu z grupą poddaną konwencjonalnej diecie niskobiałkowej (0,6 g/kg/d), dla której spadki eGFR wahały się w granicach od -4,5 [redacted] ml/min/48 tyg.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie klirensu kreatyniny ocenianego w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 13.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian  $C_{Cr}$  dla okresu obserwacji równego 4 miesiące. (Tk); VLPD+KA vs LPD ( *Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $C_{Cr}$ (SD) [ml/min]		Średnia zmiana $C_{Cr}$ dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian (95% CI)
				dla T0	dla Tk		
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce (16 tyg.)	12	16,7 (5,3)	15,8 (6,4)	-0,90 (-5,60; 3,80) [7,40]	0,80 (-3,99; 5,59)
	<b>LPD</b>		12	17,8 (2,9)	16,1 (3,6)	-1,70 (-4,32; 0,92) [4,12]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian klirensu kreatyniny pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi 0,8 (95% CI: -3,99; 5,59). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

### 5.6.1.5. Stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ )

W próbach klinicznych *Mircescu 2007* i *Feiten 2005* oceniano średnie stężenie kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów z PChN w stadium IV i V w dwóch okresach obserwacji i leczenia (Tk) równych: 4 miesiące (*Feiten 2005*) oraz 48 tygodni (*Mircescu 2007*). Wyniki analizowano przez obliczenie średnich zmian  $S_{Cr}$  względem *baseline* (T0) dla analizowanego okresu obserwacji (Tk), a następnie wykonano metaanalizę wyników dwóch badań otrzymując różnicę średnich zmian (WMD) dla ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami VLPD+KA, a LPD.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 14.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian  $S_{Cr}$  dla dwóch okresów obserwacji: 16 tyg. i 48 tyg. (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Mircescu 2007, Feiten 2005*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $S_{Cr}$ (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana $S_{Cr}$ dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	4,1 (1,3)	4,8 (1,5)	0,70 (-0,06; 1,46) [1,88]*
	LPD		19	3,9 (1,4)	5,0 (1,7)	1,10 (0,11; 2,09) [2,05]*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce (16 tyg.)	12	4,6 (1,6)	4,6 (1,8)	0,0 (-1,36; 1,36)*
	LPD		12	4,9 (1,8)	4,9 (1,5)	0,0 (-1,33; 1,33)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż w próbie klinicznej *Feiten 2005* nie odnotowano zmian względem *baseline* w średnim stężeniu kreatyniny po 4 miesiącach okresu obserwacji, a zatem również nie odnotowano różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Jednakże w badaniu *Mircescu 2007* dla 48-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano mniejszy wzrost średniego stężenia kreatyniny względem danych wejściowych (T0) w grupie stosującej dietę ze znacznie obniżoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®), który wynosił 0,7 (95% CI: -0,06; 1,46) w porównaniu z grupą stosującą LPD, gdzie średni wzrost parametru był równy 1,1 (95% CI: 0,11; 2,09). Poniżej w tabeli przedstawiono obliczoną różnicę średnich zmian stężenia kreatyniny pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi w 48-tygodniowym okresie obserwacji.


**Tabela 15.**  
**Obliczona różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy grupami dla 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Mircescu 2007*)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana $S_{Cr}$ dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian (WMD) $S_{Cr}$ (95% CI)*
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	26	0,70 (1,88)*	-0,40 (-1,56; 0,76)
	LPD	19	1,10 (2,05)*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych


Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD wynosi -0,4 (95% CI: -1,56; 0,76) i nie wykazuje istotności statystycznej dla okresu obserwacji i leczenia wynoszącego 48 tygodni.


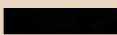










### 5.6.1.6. Stężenie mocznika w surowicy ( $S_{ur}$ )

Stężenie mocznika w surowicy zostało ocenione w próbach  *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999* dla okresu obserwacji 48 tygodni (12 miesięcy) do średnio około 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy) u pacjentów z PChN w stadium IV i V. W badaniu *Feiten 2005* autorzy przedstawiają wyniki dla stężenia azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl, który w prosty sposób może zostać przeliczony na stężenie mocznika w surowicy (w mmol/l) poprzez pomnożenie przez czynnik 0,357 (każda cząsteczka mocznika zawiera 2 atomy azotu).

Wyniki analizowano przez obliczenie średnich zmian  $S_{ur}$  względem *baseline* ( $T_0$ ) dla analizowanego okresu obserwacji, a następnie wykonano metaanalizę wyników powyższych badań (poza próbą *Feiten 2005*, z uwagi na krótki okres obserwacji równy 4 miesiące) otrzymując różnicę średnich zmian (WMD) dla ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami VLPD+KA, a LPD.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 16.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* ( $T_0$ )  $S_{ur}$  dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12-18 miesięcy ( $T_k$ ); VLPD+KA vs LPD ( *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*, *Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $S_{ur}$ (SD)[mg/dl]		Średnia zmiana $S_{ur}$ dla $T_k-T_0$ (95% CI) [SD]
				dla $T_0$	dla $T_k$	
						
						
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg. (12 miesięcy)	26	157 (33)	121 (28)	-36,00 (-52,64; -19,36) [41,20]*
	LPD		19	135 (24)	144 (26)	9,00 (-6,91; 24,91) [33,01]*
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do ok.37 miesięcy (średnio około 18 miesięcy)	25	136 (31)^	111 (40)^	-25,00 (-44,84; -5,16) [48,06]*
	LPD		25	161 (54)^	207 (59)^	46,00 (14,65; 77,35) [75,95]*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	12	132 (27)*^	94 (32)*^	-38,00 (-61,69; -14,31) [37,29]*
	LPD		12	132 (51)*^	122 (39)*^	-10,00 (-46,33; 26,33) [57,18]*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

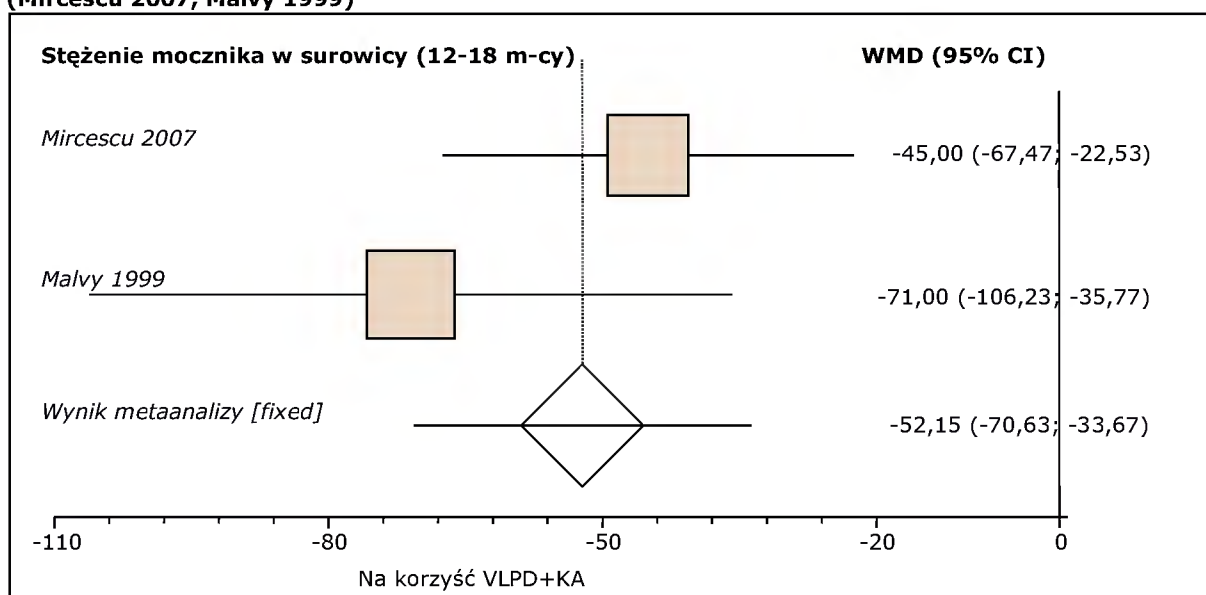
^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl



Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż poza próbą *Feiten 2005* we wszystkich pozostałych analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia mocznika w surowicy względem *baseline* u pacjentów z grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową LPD, natomiast w grupie pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie zawężonej podaży białka do 0,3 g/kg/d obserwowano spadek stężenia tego parametru w danym okresie obserwacji. W próbie *Feiten 2005* w obu grupach terapeutycznych odnotowano spadki ocenianych parametrów, lecz należy mieć na uwadze krótki okres obserwacji badania. Średnie zmiany  $S_{Ur}$  dla okresu obserwacji około 12-18 miesięcy względem wartości wejściowych tego parametru wynoszą od -25 (95% CI: -44,84; -5,16) do -36 (95% CI: -52,64; -19,36) w grupie stosującej VLPD+KA i wykazują istotność statystyczną, natomiast od 9 (95% CI: -6,91; 24,91) do 46 (95% CI: 14,65; 77,35) w grupie stosującej LPD. W krótkim okresie obserwacji (4 miesiące) średnia zmiana względem wartości wejściowych dla stężenia mocznika wynosiła -38 (95% CI: -61,69; -14,31) w grupie VLPD+KA i wykazywała istotność statystyczną, natomiast w grupie LPD wynosiła -10 (95% CI: -46,33; 26,33) i nie była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób.

**Wykres 3.**  
**Metaanaliza różnicy średnich zmian  $S_{Ur}$  w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999)**



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia mocznika w surowicy ( $S_{ur}$ ) w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -52,15 (95% CI: -70,63; -33,67). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 1,5165$  ( $df = 1$ )  $p = 0,2181$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Ponadto można stwierdzić, iż uzyskany wynik jest istotny klinicznie.

Obliczona na podstawie wyników badania *Feiten 2005* różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy dla 4 miesięcznego okresu obserwacji została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Obliczona różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana $S_{ur}$ dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian (WMD) $S_{ur}$ (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	12	-38,00 (37,29)*	-28,00 (-66,62; 10,62)
	LPD	12	-10,00 (57,18)*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD wynosi -28 (95% CI: -66,62; 10,62) i nie wykazuje istotności statystycznej dla okresu obserwacji i leczenia wynoszącego 4 miesiące. Nieistotny statystycznie wynik może sugerować, iż okres obserwacji był za krótki by uwidocznione zostały efekty zastosowanych interwencji w ocenie tego parametru, co potwierdza opinię eksperta medycznego.

### 5.6.2. Zgony

Ważnym klinicznie punktem końcowym z zakresu bezpieczeństwa stosowania interwencji jest zgon pacjenta w analizowanym okresie obserwacji. Poza badaniem *Feiten 2005*, w którym nie przedstawiono informacji odnośnie wystąpienia zgonów, w pozostałych próbach (██████████ ██████████ *Mircescu 2007*, *Malvy 1999*) oceniono ten punkt końcowy. ██████████ w próbie klinicznej ██████████ *Mircescu 2007* nie zaobserwowano zgonów podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji.

Szczegółowe dane wystąpienia zgonów w eksperymencie *Malvy 1999* zostały zebrane w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
**Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Mircescu 2007 (IIA)	VLPD+KA	48 tygodni (12 miesięcy)	27	0 (0)
	LPD		26	0 (0)
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Do ok.37 miesięcy.(średni okres obserwacji około 18 miesięcy)	25	2 (8**)
	LPD		25	2 (8**)

\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z uwagi na fakt, iż [redacted] w próbie klinicznej [redacted] Mircescu 2007 nie zaobserwowano zgonów podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji, poniżej przedstawiono obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu jedynie z badania Malvy 1999.

**Tabela 19.**  
**Iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie obserwacji do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)**

Badanie	Interwencja vs komparator	Okres leczenia	OR (95% CI)*
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA vs LPD	Do około 37 miesięcy	1,00 (0,07; 14,89)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie dostępnych danych iloraz szans wystąpienia zgonu dla porównania grupy suplementowanej analizowanym ketoanalogiem i przestrzegającej diety ze znacznie ograniczoną podażą białek (0,3 g/kg/d) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d) wynosi 1 (95% CI: 0,07; 14,89). Wynik ten nie wykazuje istotności statystycznej.

### 5.6.3. Zaburzenia metaboliczne

Wszystkie punkty końcowe dotyczące zaburzeń metabolicznych analizowano poprzez obliczenie średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowej (dla T0) w analizowanym okresie obserwacji (Tk). Następnie obliczano średnią różnicę zmian danego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD, oddzielnie dla badania Feiten 2005 (z uwagi na rozbieżny, zbyt krótki okres obserwacji) oraz na podstawie metaanalizy badań [redacted] i Mircescu 2007 dla okresu obserwacji równego 48 tygodni.

#### 5.6.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy

Analizowanym na podstawie badań [redacted] Mircescu 2007 oraz Feiten 2005 punktem końcowym było stężenie wodorowęglanów w surowicy. Pierwsze dwa badania podają

wyniki dla 48-tygodniowego okresu obserwacji, natomiast w badaniu *Feiten 2005* oceniany punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] Mircescu 2007, Feiten 2005)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wodorowęglanów (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg. (12 miesięcy)	26	18,1 (1,5)	23,4 (2,1)	5,30 (4,31;6,29) [2,45]*
	LPD		19	18,3 (1,3)	17,6 (1,9)	-0,70 (-1,74; 0,34) [2,16]*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	10	25,9 (2,7)	24,8 (4,0)	-1,10 (-4,09; 1,89) [4,18]*
	LPD		11	23,3 (4,0)	25,0 (4,3)	1,70 (-1,77; 5,17) [5,17]*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż poza próbą *Feiten 2005* w pozostałych analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia wodorowęglanów w surowicy względem *baseline* u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie zawężonej podaży białka do 0,3 g/kg/d. Z uwagi na krótki okres obserwacji badania *Feiten 2005*, wyniki odbiegają od pozostałych ocenianych dla 48 tygodniowego okresu obserwacji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia wodorowęglanów dla 48 tygodni (*Mircescu 2007*) względem *baseline* otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona 5,3 (95% CI: 4,31; 6,29).

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia wodorowęglanów pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni.

**Tabela 21.**  
**Obliczona różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Feiten 2005)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów (95% CI)*
<b>Mircescu 2007 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	48 tyg.	26	5,30 (2,45)*	6,00 (4,62; 7,38)
	<b>LPD</b>		19	-0,70 (2,16)*	
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 miesiące	10	-1,10 (4,18)*	-2,80 (-6,85; 1,25)
	<b>LPD</b>		11	1,70 (5,17)*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia wynosi 6 (95% CI: 4,62; 7,38). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA). Natomiast obliczona różnica średnich zmian parametru dla 4 miesięcy leczenia i obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi i wyniosła -2,8 (95% CI: -6,85; 1,25).

### 5.6.3.2. Stężenie wapnia w surowicy

We wszystkich analizowanych badaniach ( [REDACTED] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*) oceniano stężenie wapnia w surowicy. Pierwsze dwa badania podają wyniki dla 48-tygodniowego okresu obserwacji, próba *Malvy 1999* była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu *Feiten 2005* punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wapnia w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 48 tygodni oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wapnia (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia wapnia dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg. (12 miesięcy)	26	4,0 (0,6)	4,4 (0,7)	0,40 (0,05; 0,75) [0,87]**
	LPD		19	4,1 (0,9)	3,9 (0,5)	-0,20 (-0,66; 0,26) [0,95]**
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	11	4,85 (0,60)*	4,89 (0,68)*	0,04 (-0,50; 0,58) [0,80]**
	LPD		12	5,25 (0,20)*	5,05 (0,28)*	-0,20 (-0,39; -0,01) [0,30]**
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	3-37 m-cy (średnio około 18 m-cy)	25	9,14 (0,72)*	9,70 (0,68)*	0,56 (0,17; 0,95) [0,95]**
	LPD		25	9,34 (0,72)*	9,02 (0,68)*	-0,32 (-0,71; 0,07) [0,94]**

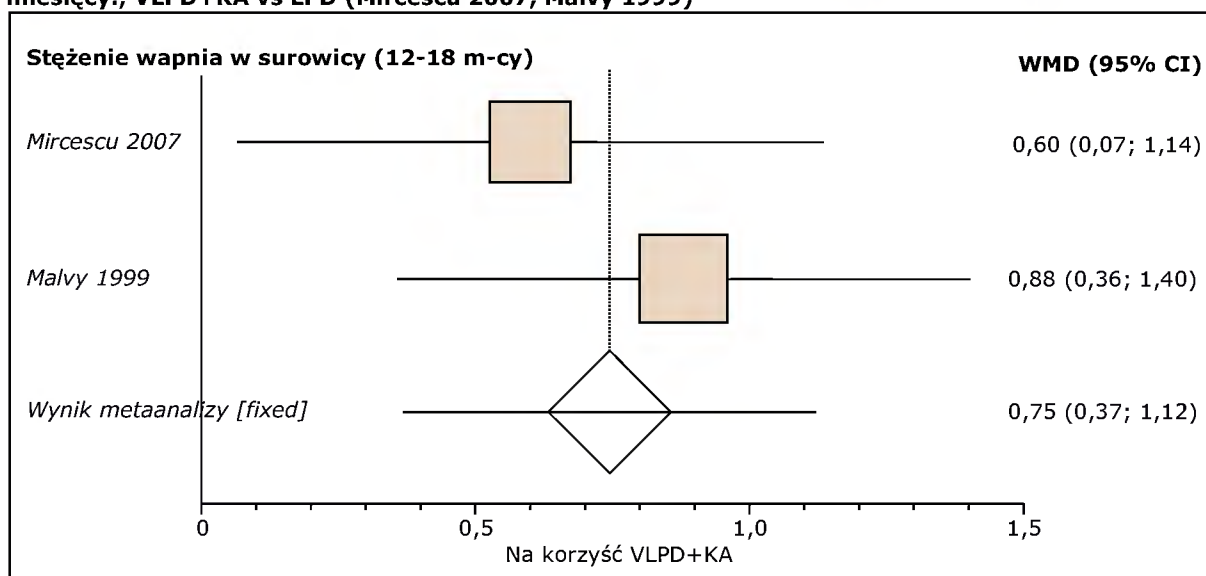
^ dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];  
 ^^w prezentowanych materiałach prawdopodobnie przedstawiono błędne jednostki stężenia wapnia (mEq/l), które autorzy niniejszego raportu postanowili skorygować na mg/dl na podstawie porównania z wynikami badania *Mircescu 2007*;  
 \*przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;  
 \*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż we wszystkich próbach klinicznych odnotowano wzrost stężenia wapnia w surowicy względem *baseline* u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d. Natomiast w grupie komparatora (LPD) odnotowywano brak zmian lub obniżenie stężenia wapnia względem wartości wejściowych.

Znamiennie statystycznie średnią zmianę stężenia wapnia względem *baseline* w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA (*Mircescu 2007*) otrzymano dla 48 tygodni leczenia (0,4 (95% CI: 0,05; 0,75) oraz dla średnio 18 miesięcy leczenia (0,56 (95% CI: 0,17; 0,95)). Również istotną statystycznie średnią zmianę tego parametru względem wartości wejściowych odnotowuje się w grupie LPD dla 4 miesięcy badania (-0,2 (95% CI: -0,39; -0,01)).

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (Mircescu 2007 oraz Malvy 1999).

**Wykres 4.**  
**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999)**



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia wapnia w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,75 (95% CI: 0,37; 1,12). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,529531$  ( $df = 1$ )  $p = 0,4668$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia wapnia pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla krótkiego okresu obserwacji: 4 miesiące (Feiten 2005).

**Tabela 23.**  
**Obliczona różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia wapnia dla $T_k - T_0$ (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia wapnia (95% CI)*
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	11	0,04 (0,80)	0,24 (-0,25; 0,73)
	LPD		12	-0,20 (0,30)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia wynosi 0,24 (95% CI: -0,25; 0,73). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

### 5.6.3.3. Stężenie fosforu w surowicy

We wszystkich włączonych badaniach ( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*) oceniano stężenie fosforu (fosforanu) w surowicy. Pierwsze dwa badania podają wyniki dla 48-tygodniowego okresu obserwacji, próba *Malvy 1999* była przeprowadzona dla średniego czasu obserwacji równego 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy), natomiast w badaniu *Feiten 2005* punkt końcowy analizowano w okresie 4 miesięcy trwania leczenia.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia fosforu w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 48 tygodni oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie fosforu (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg. (12 miesięcy)	26	5,9 (2,1)	4,5 (1,7)	-1,40 (-2,44; -0,36) [2,57]**
	LPD		19	5,7 (2,3)	6,0 (1,9)	0,30 (-1,04; 1,64) [2,78]**
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	11	4,6 (0,5)	4,0 (1,1)	-0,60 (-1,31; 0,11) [1,06]**
	LPD		12	4,6 (0,9)	4,6 (1,4)	0,00 (-0,94; 0,94) [1,48]**
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	3-37 m-cy (średnio około 18 m-cy)	25	4,65 (0,62)*	4,30 (0,93)*	-0,35 (-0,79; 0,09) [1,07]**
	LPD		25	5,02 (1,08)*	5,57 (2,01)*	0,55 (-0,34; 1,44) [2,16]**

\*przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

Znamienną statystycznie średnią zmianę stężenia fosforu względem *baseline* dla 48 tygodni otrzymano dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona -1,4 (95% CI: -2,44; -0,36).

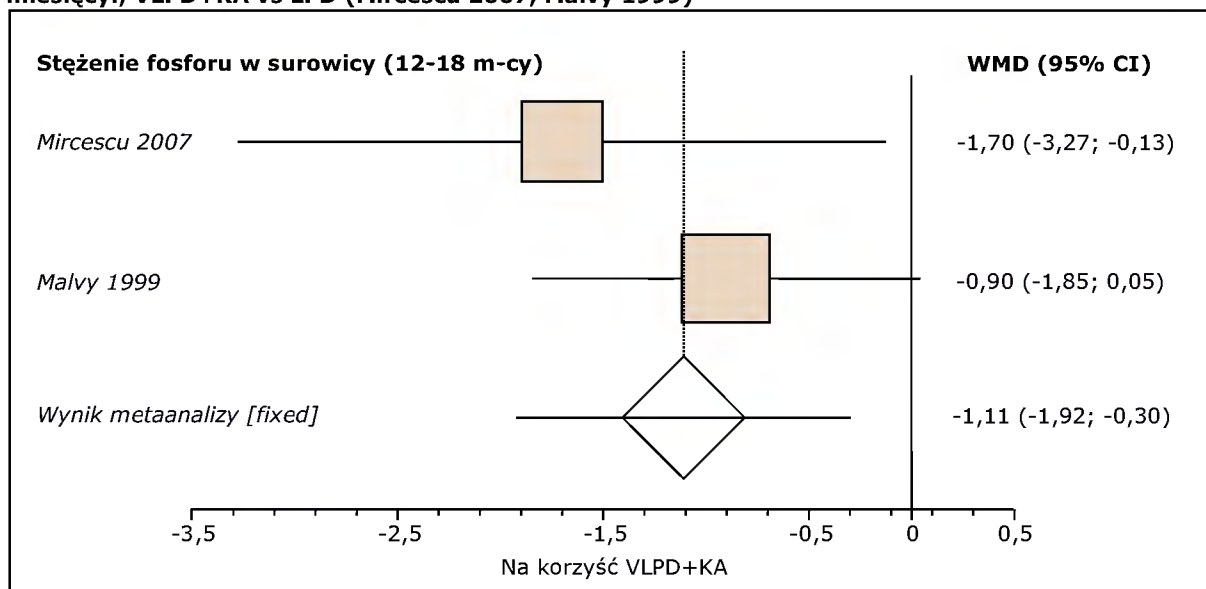
Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących



dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril®) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (Mircescu 2007 oraz Malvy 1999).

**Wykres 5.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999)**



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia fosforu w surowicy w okresie około 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,11 (95% CI: -1,92; -0,30). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0075$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,716515$  ( $df = 1$ )  $p = 0,3973$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej w tabeli przedstawiono obliczone różnice średnich zmian stężenia fosforu pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) dla krótkiego okresu obserwacji: 4 miesiące (Feiten 2005).

**Tabela 25.**  
**Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia fosforu (95% CI)*
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	11	-0,60 (1,06)	-0,60 (-1,66; 0,46)
	LPD		12	0,00 (1,48)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich zmian parametru dla 4 miesięcy leczenia i obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD i wyniosła -0,6 (95% CI: -1,66; 0,46).

#### 5.6.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P

Jedynie w próbach klinicznych [redacted] *Mircescu 2007* jednym z ocenianych punktów końcowych podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia był iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P).

Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnica średnich zmian iloczynu stężeń CaxP podczas 48 tygodni leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD ([redacted] *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni iloczyn stężeń Ca x P (SD) [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana iloczynu stężeń CaxP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	Różnica średnich zmian iloczynu stężeń CaxP (95% CI)
				dla T0	dla Tk		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	47,2 (4,3)	39,6 (3,1)	-7,60 (-9,64; -5,56) [5,05]*	-7,70 (-10,96; -4,44)
	LPD		19	46,7 (4,4)	46,8 (4,8)	0,10 (-2,83; 3,03) [6,08]*	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

Znamiennie statystycznie średnią zmianę iloczynu stężeń Ca x P dla 48 tygodni względem *baseline* otrzymano jedynie dla grupy pacjentów stosujących VLPD+KA i wynosiła ona -7,6 (95% CI: -9,64; -5,56).

Otrzymana różnica średnich zmian iloczynu stężeń Ca x P pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla 48-tygodniowego okresu obserwacji i leczenia wynosi -7,7 (95% CI: -10,96; -4,44). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA).

#### 5.6.3.5. Fosfataza zasadowa

W eksperymentach *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999* autorzy oceniali aktywność fosfatazy zasadowej w okresie obserwacji 48 tygodni oraz od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). Wartości parametru w badaniu *Malvy 1999* podano jedynie na zakończeniu badania, w związku z czym na podstawie dostępnych danych obliczono różnice średnich końcowych dla tego punktu końcowego.

Natomiast na podstawie danych z badania *Mircescu 2007* obliczono średnie zmiany parametru względem baseline i różnicę średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w okresie obserwacji równym 48 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem T0 oraz różnicą średnich zmian/końcowych aktywności fosfatazy zasadowej podczas 12 i średnio 18 miesięcy okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ( *Mircescu 2007*, *Malvy 1999*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia fosfataza zasadowa (SD) [j/l]		Średnia zmiana fosfatazy zasadowej dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian fosfatazy zasadowej (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	146,6 (17,8)	151,1 (22,1)	4,50 (-6,41; 15,41) [27,01]	0,00 (-19,39; 19,39)
	LPD		19	155,2 (28,6)	159,7 (31,1)	4,50 (-14,50; 23,50) [39,42]	
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy).	25	bd	61,42 (22,93)	-	-17,08 (-30,97; -3,19)^
	LPD		25	bd	78,50 (27,00)	-	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

bd- niemożliwe obliczenie parametru z powodu braku danych (SD);

^różnica średnich końcowych parametru

Na podstawie powyższych danych, można stwierdzić, iż wyższe wartości średniej fosfatazy zasadowej po zakończeniu badania obserwuje się w grupie pacjentów stosujących dietę niskobiałkową (LPD) w porównaniu z grupą VLPD+KA. Warto dodać, iż wartości parametru w badaniu *Malvy 1999* są w granicach normy (20-70 j/l), natomiast w eksperymencie *Mircescu 2007* są one wyraźnie wyższe. W związku z tymi różnicami postanowiono wykonać osobną analizę wyników.

Nie wykazano różnicy średnich zmian fosfatazy zasadowej w okresie 48 tygodni pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD, wyniosła ona 0 (95% CI: -19,39; 19,39). Obliczona różnica średnich końcowych fosfatazy zasadowej w okresie średnio 18 miesięcy wyniosła -17,08 (95% CI: -30,97; -3,19) i wykazała istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA).

#### 5.6.4. Wskaźniki antropometryczne

Oceniając wskaźniki antropometryczne analizowano takie punkty końcowe, jak: wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), masa ciała, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF, ang. *triceps skinfold thickness*), obwód środkowej części ramienia (MAMC, ang. *midarm-muscle circumference*), masa tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowa masa ciała. Powyższe parametry w badaniach zwykle podawano dla badania na wejściu (*baseline*, T0) oraz na końcu badania (Tk): po 4 miesiącach (*Feiten 2005*), po 12 miesiącach (

Mircescu 2007) oraz po średnio 18 miesiącach (od 3 do 37 miesięcy w badaniu Malvy 1999). Na podstawie dostępnych danych autorzy niniejszego przeglądu obliczali średnią zmianę danego parametru względem *baseline*, a następnie różnicę średnich zmian dla punktu końcowego w danym okresie obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA (ketodieta) vs LPD (konwencjonalna dieta niskobiałkowa). Dla okresów obserwacji 12 miesięcy i średnio 18 miesięcy wykonano metaanalizy wyników badań, natomiast dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące) ocenę powyższych punktów końcowych przeprowadzono oddzielnie, z uwagi na niewystarczający w opinii eksperta medycznego okres obserwacji do oceny składu ciała pacjenta z PChN.

#### 5.6.4.1. Wskaźnik masy ciała (BMI)

W trzech włączonych do analizy głównej badaniach ( [redacted] Mircescu 2007 oraz Feiten 2005) oceniano wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) dla dwóch okresów obserwacji: 48 tygodni (12 miesięcy) w przypadku pierwszych dwóch badań, oraz 4 miesiące w próbie Feiten 2005.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

**Tabela 28.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) BMI dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] Mircescu 2007, Feiten 2005)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana BMI dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mircescu 2007 (IIA)	VLPD+KA	48 tyg.	26	23,9 (3,1)	23,8 (2,4)	-0,10 (-1,61; 1,41) [3,74]
	LPD		19	23,2 (4,4)	23,4 (4,4)	0,20 (-2,60; 3,00) [5,81]
Feiten 2005 (IIA)	VLPD+KA	4 miesiące	12	24,7 (2,9)	24,6 (2,7)	-0,10 (-2,34; 2,14) [3,53]
	LPD		12	25,5 (4,8)	25,8 (4,8)	0,30 (-3,54; 4,14) [6,04]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

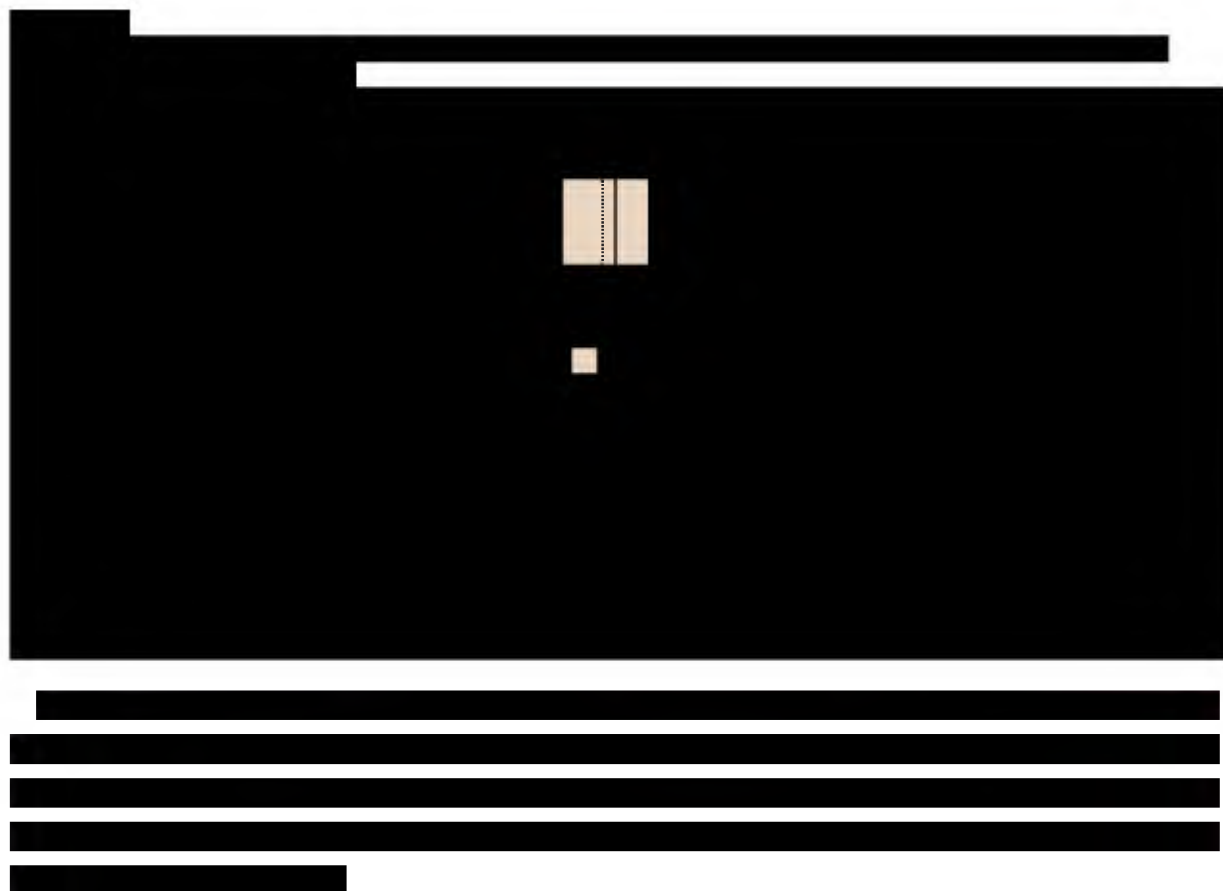
\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż średnie zmiany BMI nie wykazały istotności statystycznej względem *baseline*.

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie BMI ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 29.**  
**Obliczona różnica średnich zmian BMI pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana BMI dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian BMI (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	-0,10 (3,53)	-0,40 (-4,36; 3,56)
	LPD		12	0,30 (6,04)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian BMI pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -0,4 (95% CI: -4,36; 3,56). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 5.6.4.2. Masa ciała

Jedynie w eksperymencie *Malvy 1999* autorzy oceniają średnią masę ciała w okresie obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 30.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian masy ciała (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	60,3 (10,7)	57,7 (10,6)	-2,60 (-8,50; 3,30) [14,29]	-2,70 (-10,33; 4,93)
	LPD		25	61,7 (10,1)	61,8 (9,6)	0,10 (-5,36; 5,56) [13,23]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy) wynosi -2,7 (95% CI: -10,33; 4,93). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 5.6.4.3. Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF)

Grubość fałdu skórno nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF, ang. *triceps skinfold thickness*) oceniano w trzech z włączonych do analizy badań (Mircescu 2007 oraz Feiten 2005) w dwóch okresach obserwacji: 48-tygodniowym oraz 4-miesięcznym (Feiten 2005). Należy zauważyć, iż przedstawione dane dla dłuższego okresu obserwacji są średnimi wartościami TSF podanymi w centymetrach, natomiast w krótkim okresie obserwacji (4 m-ce) przedstawiono procentowe wartości i zmiany parametru.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

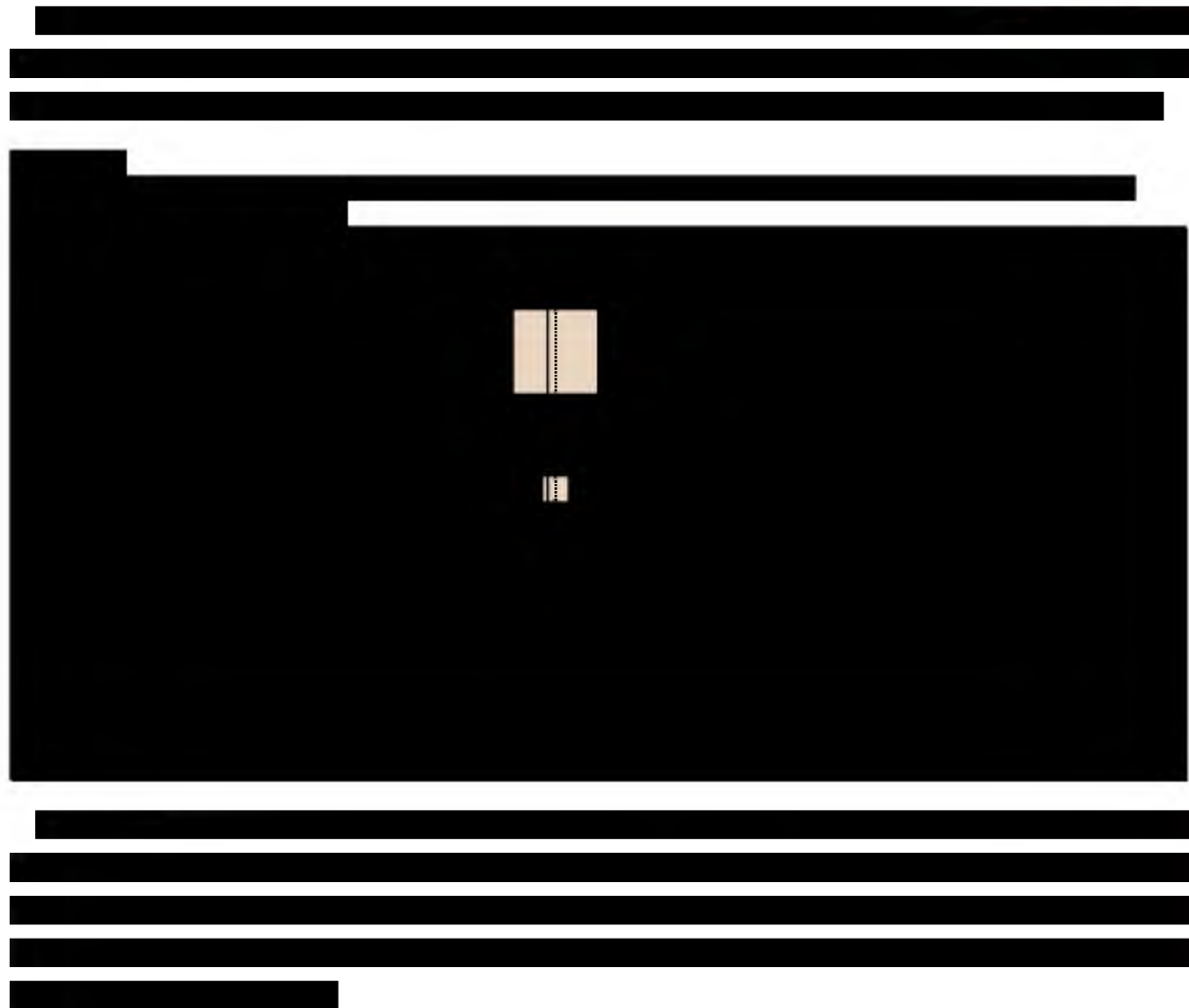
**Tabela 31.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) TSF dla okresu obserwacji: 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie TSF (SD) [cm]		Średnia zmiana TSF dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Mircescu 2007 (IIA)	VLPD+KA	48 tyg.	26	19,9 (3,3)	20,1 (3,0)	0,20 (-1,51; 1,91) [4,23]
	LPD		19	19,2 (4,3)	19,3 (4,6)	0,10 (-2,73; 2,93) [5,87]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

Obliczone na podstawie dostępnych danych zamieszczonych w powyższej tabeli średnie zmiany TSF względem wartości wejściowych nie wykazały istotności statystycznych.



Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie procentowego TSF ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 32.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego TSF dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie TSF (SD) [%]		Średnia zmiana % TSF dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian % TSF (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	12	97,3 (44,8)	103,4 (41,1)	6,1 (-28,3; 40,5) [54,1]	-1,9 (-48,2; 44,4)
	LPD		12	97,7 (47,9)	105,7 (49,6)	8,0 (-31,0; 47,0) [61,4]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian procentowego TSF pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -1,9 (95% CI: -48,2; 44,4). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 5.6.4.4. Obwód środkowej części ramienia (MAMC)

W badaniach [redacted] *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005* analizowano obwód środkowej części ramienia (MAMC, ang. *midarm-muscle circumference*), w dwóch okresach obserwacji: 48-tygodniowym oraz 4-miesięcznym (*Feiten 2005*). Należy zauważyć, iż przedstawione dane dla dłuższego okresu obserwacji są średnimi wartościami MAMC podanymi w centymetrach, natomiast w krótkim okresie obserwacji (4 m-ce) przedstawiono procentowe wartości i zmiany parametru.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

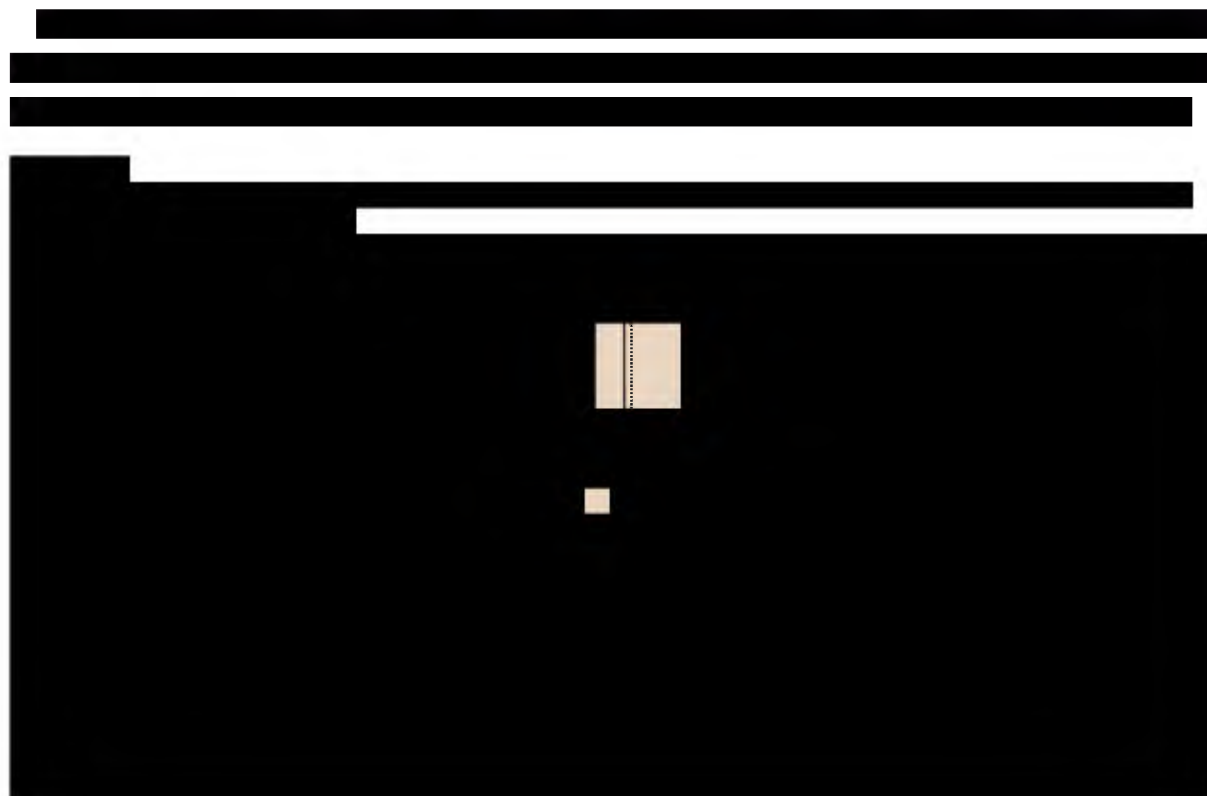
**Tabela 33.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) MAMC dla okresu obserwacji: 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ([redacted] *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie MAMC (SD) [cm]		Średnia zmiana MAMC dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	23,2 (2,7)	23,1 (2,5)	-0,10 (-1,51; 1,31) [3,49]
	LPD		19	22,9 (3,8)	23,0 (4,0)	0,10 (-2,38; 2,58) [5,15]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [*data on file*]

Obliczone średnie zmiany MAMC względem *baseline* nie były istotne statystycznie.





Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie procentowego MAMC ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 34.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego MAMC dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie MAMC (SD) [%]		Średnia zmiana % MAMC dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian % MAMC (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 miesiące	12	94,6 (11,6)	93,0 (11,0)	-1,6 (-10,6; 7,4) [14,2]	-3,4 (-13,7; 6,9)
	LPD		12	94,4 (10,6)	96,2 (7,4)	1,8 (-5,5; 9,1) [11,5]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian procentowego MAMC pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -3,4 (95% CI: -13,7; 6,9) i nie jest istotna statystycznie.

#### 5.6.4.5. Masa tkanki tłuszczowej

Jedynie w dwóch włączonych badaniach: *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* oceniano masę tkanki tłuszczowej. Wyniki dla 4-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono jako procentową masę tkanki tłuszczowej, natomiast dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy) wartości parametru podano jako średnie w kilogramach.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące procentowej masy tkanki tłuszczowej ocenianej w 4-miesięcznym okresie obserwacji.

**Tabela 35.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian procentowej masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa tkanki tłuszczowej (SD) [%]		Średnia zmiana masy tkanki tłuszczowej dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	11	23,5 (10,1)	22,0 (9,3)	-1,5 (-9,6; 6,6) [12,1]	-1,50 (-12,71; 9,71)
	<b>LPD</b>		12	25,7 (11,8)	25,7 (11,9)	0,0 (-9,5; 9,5) [15,0]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno obliczone średnie zmiany procentowe masy tkanki tłuszczowej względem *baseline*, jak i różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi w badaniu *Feiten 2005* nie wykazały istotności statystycznych.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące średniej masy tkanki tłuszczowej podanej w kilogramach i ocenianej w okresie obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

**Tabela 36.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa tkanki tłuszczowej (SD) [kg]		Średnia zmiana masy tkanki tłuszczowej dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	22,9 (6,7)	21,9 (7,1)	-1,00 (-4,83; 2,83) [9,28]	-7,5 (-13,0; -2,0)
	<b>LPD</b>		25	10,9 (8,8)	17,4 (6,7)	6,5 (2,16; 10,84) [10,51]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż obliczone średnie zmiany parametru względem *baseline* u pacjentów leczonych dietą niskobiałkową (LPD) wykazały znamienność statystyczną (6,5 (95% CI: 2,16; 10,84)). Różnica średnich zmian masy tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD wykazała znamienność statystyczną na korzyść grupy komparatora (LPD) i wyniosła -7,5 (95% CI: -13,0; -2,0).

#### 5.6.4.6. Beztłuszczowa masa ciała

Również w badaniach *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* oceniano beztłuszczową masę ciała. Wyniki dla 4-miesięcznego i średnio 18-miesięcznego okresu obserwacji przedstawiono jako średnie wartości podane w kilogramach.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego dla dwóch okresów obserwacji: 4-miesiące oraz średnio 18 miesięcy.

**Tabela 37.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian beztłuszczowej masy ciała dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące i średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia beztłuszczowa masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana beztłuszczowej masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian beztłuszczowej masy ciała (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	11	50,9 (12,5)	51,2 (12,5)	0,30 (-10,15; 10,75) [15,56]	-0,20 (-12,53; 12,13)
	<b>LPD</b>		12	50,0 (11,5)	50,5 (11,7)	0,50 (-8,78; 9,78) [14,61]	
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	23,2 (6,7)	22,3 (5,1)	-0,90 (-4,20; 2,40) [8,00]	-2,00 (-7,44; 3,44)
	<b>LPD</b>		25	24,2 (8,5)	25,3 (8,4)	1,10 (-3,58; 5,78) [11,34]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie obliczonych średnich zmian beztłuszczowej masy ciała względem baseline jak i różnicy średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy.

### 5.6.5. Wskaźniki biochemiczne

Ocena wskaźników biochemicznych była oparta o takie punkty końcowe jak: stężenie albumin w osoczu, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów oraz stężenie RBP (białka wiążącego retinol). Analizę punktów końcowych tych parametrów ciągłych przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD.

#### 5.6.5.1. Stężenie albumin w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównej próbach klinicznych oceniano stężenie albumin w surowicy dla okresów obserwacji: 48 tygodni (██████████ *Mircescu 2007*), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu *Malvy 1999*) oraz 4 miesiące (*Feiten 2005*). Wyniki zmetaanalizowano dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy. Natomiast oddzielnie przedstawiono obliczone różnice średnich zmian dla 4-miesięcznego krótkiego okresu obserwacji (*Feiten 2005*).

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 38.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) stężenia albumin dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD

( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]		Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Mircescu 2007 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	48 tyg.	26	3,9 (0,3)	4,2 (0,6)	0,30 (0,04; 0,56) [0,64]
	<b>LPD</b>		19	4,1 (0,4)	4,0 (0,5)	-0,10 (-0,39; 0,19) [0,60]
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	11	4,1 (0,4)	4,1 (0,45)	0,00 (-0,36; 0,36) [0,54]
	<b>LPD</b>		10	4,3 (0,3)	4,3 (0,4)	0,00 (-0,31; 0,31) [0,43]
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	4,20 (0,54)	4,37 (0,38)	0,17 (-0,09; 0,43) [0,63]
	<b>LPD</b>		25	4,26 (0,36)	4,15 (0,34)	-0,11 (-0,30; 0,08) [0,46]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

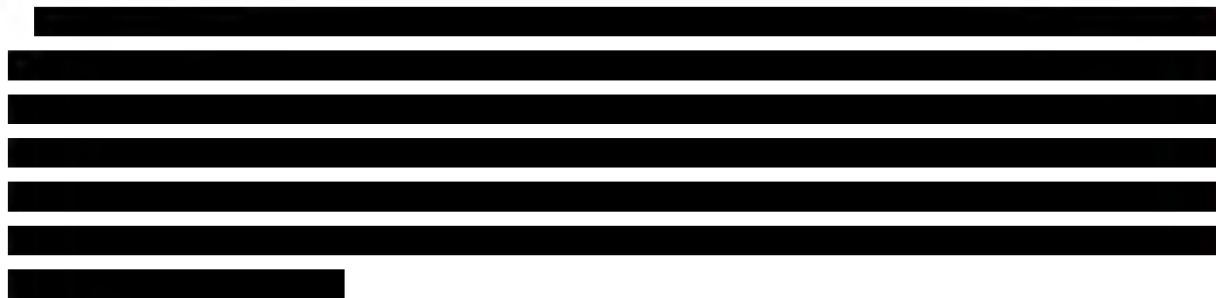
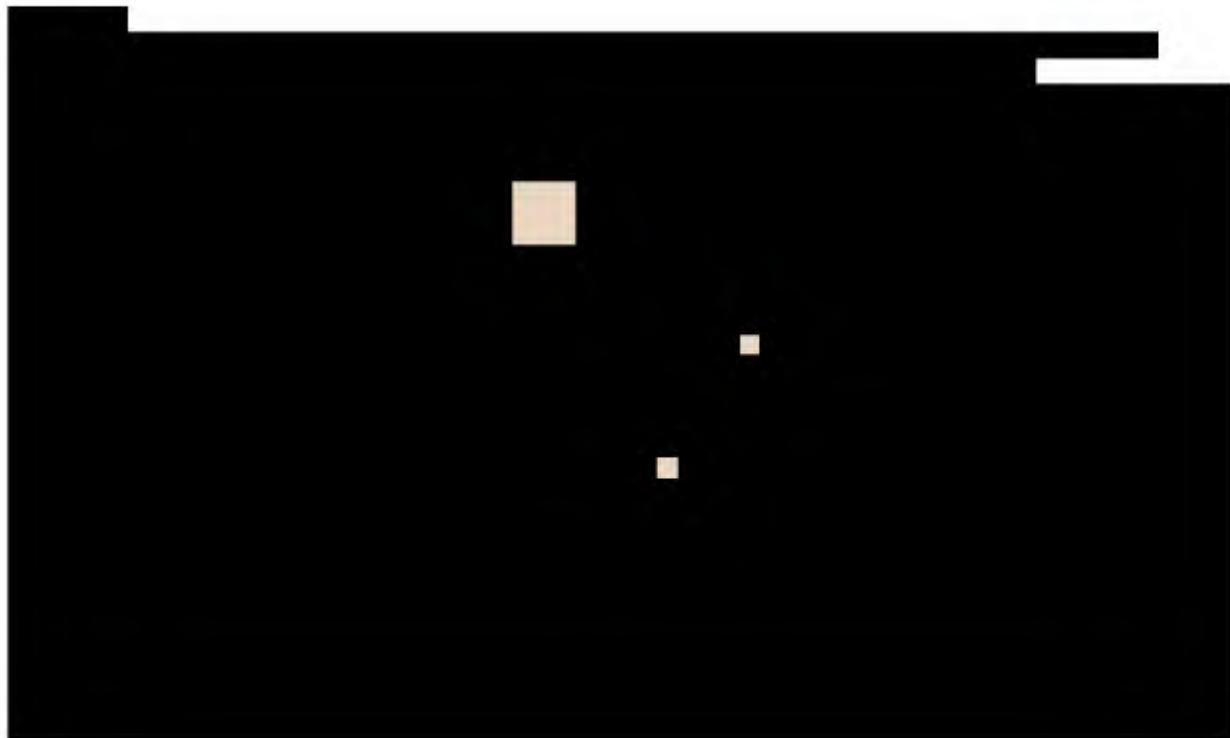
Obliczoną istotną statystycznie średnią zmianę stężenia albumin względem *baseline* otrzymano jedynie dla 48-tygodniowego okresu leczenia w grupie VLPD+KA (0,3 (95% CI: 0,04; 0,56)) w badaniu *Mircescu 2007*.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie stężenia albumin w surowicy ocenianego w okresie obserwacji równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 39.**  
Obliczona różnica średnich zmian stężenia albumin pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia albumin (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	11	0,00 (0,54)	0,00 (-0,42; 0,42)
	LPD		10	0,00 (0,43)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu *Feiten 2005* nie wykazano różnicy średnich zmian stężenia albumin w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia.

### 5.6.5.2. Stężenie cholesterolu w surowicy

We wszystkich włączonych do analizy głównej eksperymentach oceniano stężenie cholesterolu w surowicy dla okresów obserwacji: 48 tygodni ( [redacted] *Mircescu 2007*), średnio 18 miesięcy (od 3 do 37 miesięcy w badaniu *Malvy 1999*) oraz 4 miesięcy (*Feiten 2005*). Wyniki zmetaanalizowano dla badań prowadzonych z okresem obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy. Natomiast oddzielnie przedstawiono obliczone różnice średnich zmian dla 4-miesięcznego krótkiego okresu obserwacji (*Feiten 2005*).

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 40.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) stężenia cholesterolu dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie cholesterolu (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia cholesterolu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	205,3 (41,6)	197,1 (33,6)	-8,20 (-28,75; 12,35) [50,88]
	LPD		19	212,4 (23,1)	206,5 (31,4)	-5,90 (-23,43; 11,63) [36,37]
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	198,0 (42,7)	205,0 (64,9)	7,00 (-36,95; 50,95) [69,17]
	LPD		12	192,0 (54,4)	205,0 (45,4)	13,00 (-27,09; 53,09) [63,10]
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	240,50 (23,59)^	228,90 (59,16)^	-11,60 (-36,57; 13,37) [60,49]
	LPD		25	230,06 (57,22)^	219,23 (39,82)^	-10,83 (-38,16; 16,50) [66,21]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

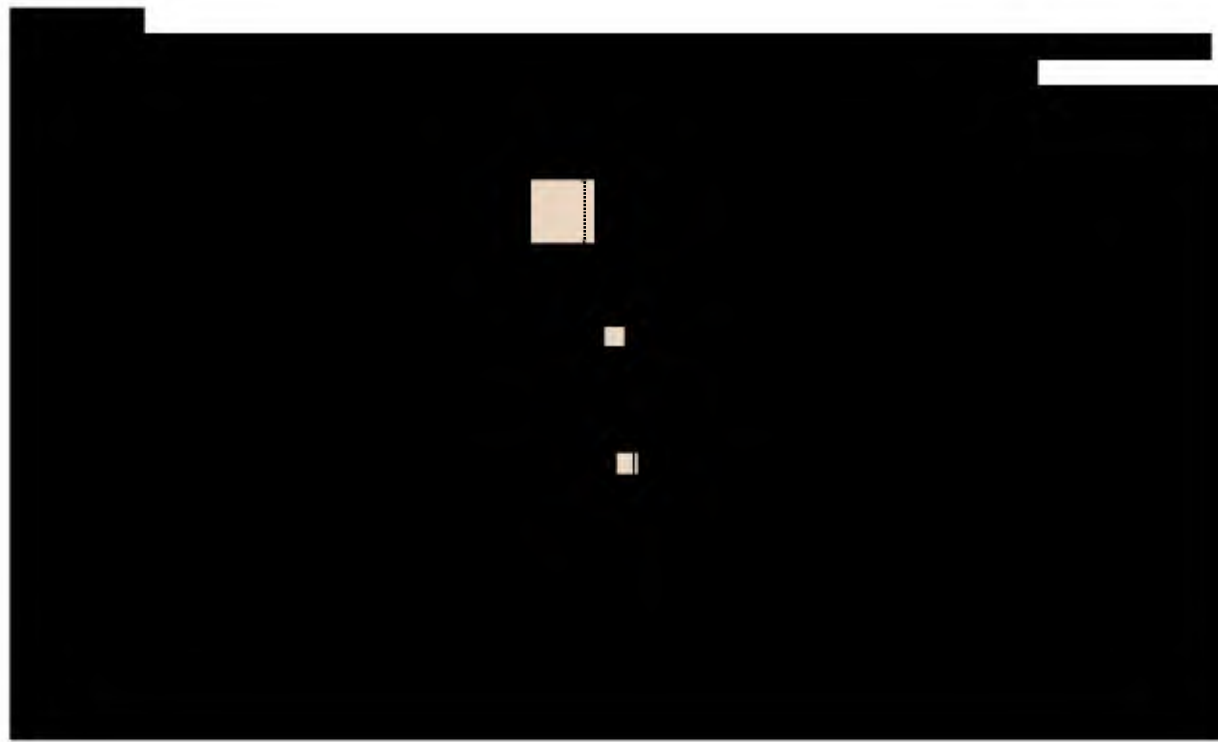
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie stężenia cholesterolu w surowicy ocenianego w okresie obserwacji i leczenia równym 4 miesiące w badaniu *Feiten 2005*.

**Tabela 41.**  
Obliczona różnica średnich zmian stężenia cholesterolu pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana stężenia cholesterolu dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian stężenia cholesterolu (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	7,00 (69,17)	-6,00 (-58,97; 46,97)
	LPD		12	13,00 (63,10)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników analizowanych w badaniu *Feiten 2005* nie wykazano różnicy średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia.

### 5.6.5.3. Stężenie triglicerydów

Jedynie w badaniach *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* analizowano taki punkt końcowy, jak stężenie triglicerydów w surowicy. W pierwszej próbie klinicznej okres obserwacji i leczenia wynosił 4 miesiące, natomiast w drugiej od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane analizowanego punktu końcowego dla dwóch okresów obserwacji.

**Tabela 42.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie triglicerydów (SD) [mg/dl]		Średnia zmiana stężenia triglicerydów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia triglicerydów (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	12	137,0 (59,2)	163,0 (68,8)	26,00 (-25,35; 77,35) [80,82]	22,00 (-61,05; 105,05)
	<b>LPD</b>		12	173,0 (88,6)	177,0 (105,3)	4,00 (-73,86; 81,86) [122,54]	
<b>Malvy 1999 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	196,0 (77,0)^	247,0 (78,0)^	51,00 (8,04; 93,96) [104,07]	26,00 (-39,19; 91,19)
	<b>LPD</b>		25	165,0 (92,0)^	190,0 (101,0)^	25,00 (-28,55; 78,55) [129,73]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z g/l na mg/dl

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż w obu analizowanych próbach klinicznych odnotowano wzrost średniego stężenia triglicerydów w surowicy względem *baseline* u wszystkich pacjentów, natomiast jedynie u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą VLPD w okresie obserwacji i leczenia średnio 18 miesięcy obliczona średnia zmiana parametru wykazała znamienność statystyczną i wyniosła 51 (95% CI: 8,04; 93,96). Jednak obliczone różnice średnich zmian parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazały znamienności statystycznych zarówno dla krótkiego jak i dłuższego okresu leczenia i obserwacji.

### 5.6.5.4. Stężenie RBP

Jedynie autorzy badania *Malvy 1999* przedstawili dane odnośnie stężenia białka wiążącego retinol (RBP, ang. *retinol binding protein*) dla okresu obserwacji od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Szczegółowe wyniki badania *Malvy 1999* odnośnie stężenia RBP zestawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 43.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia RBP dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie RBP (SD) [mg/dl]^		Średnia zmiana stężenia RBP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia RBP (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	2,8 (0,4)	2,0 (0,5)	-0,80 (-1,05; -0,55) [0,61]	-1,00 (-1,34; -0,66)
	LPD		25	1,5 (0,4)	1,7 (0,5)	0,20 (-0,05; 0,45) [0,61]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z g/l na mg/dl

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż średni spadek stężenia RBP względem *baseline* był istotny statystycznie w grupie analizowanej interwencji (VLPD+KA) i wyniósł -0,8 (95% CI: -1,05; -0,55). Obliczona różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD dla okresu leczenia wynoszącego średnio 18 miesięcy wyniosła -1,00 (95% CI: -1,34; -0,66) i wykazała istotność statystyczną na korzyść komparatora (LPD). Jednak należy zauważyć iż w obu grupach nie osiągnięto normy analizowanego parametru, która wynosi od 3 do 6 mg/dl.

### 5.6.6. Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)

W badaniach [redacted] *Mircescu 2007* podano wyniki dotyczące oceny stanu odżywienia pacjentów według subiektywnej globalnej skali oceny (SGA, ang. *subjective global assessment*). Opis użytej skali wraz ze sposobem oceny stanu odżywienia został przedstawiony w załączniku 14.6. Punkt końcowy będący parametrem z zakresu bezpieczeństwa ocenianej interwencji analizowano jako liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

**Tabela 44.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA); VLPD+KA vs LPD ([redacted] *Mircescu 2007*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Mircescu 2007 (IIA)	VLPD+KA	48 tyg.	26	23** (87)
	LPD		19	17** (90)

\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA) są podobne w obu ramionach terapeutycznych oraz obu badaniach i wynoszą [REDACTED] do 90%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 5.6.7. Compliance

W celu uzyskania skuteczności analizowanej interwencji bezwzględnie obowiązkowe jest stosowanie się do zaleceń dietetycznych, co również było uwzględnione w kryteriach włączenia do badań. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) została przedstawiona w badaniach [REDACTED] *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005* na podstawie dobowego spożycia białka (z wydalania azotu mocznikowego przy użyciu wzoru Maroni'ego) oraz energii. W badaniu *Malvy 1999* oceniono *compliance*, na podstawie liczby pacjentów nie stosujących się do zalecanej diety oraz poprzez spożycie białka ocenione na podstawie pojawienia się azotu mocznikowego (UNA, ang. *urea nitrogen appearance*) zgodnie z wzorem Maroni'ego. Okres obserwacji i leczenia w badaniach [REDACTED] *Mircescu 2007* wynosił 48 tygodni, natomiast

w badaniu *Feiten 2005* 4 miesiące. Pacjenci uczestniczący w próbie klinicznej *Malvy 1999* byli monitorowani przez okres od 3 do 37 miesięcy (średni okres obserwacji wynosił około 18 miesięcy).

#### 5.6.7.1. Pacjenci stosujący się do zalecanej diety

Jedynie w próbie klinicznej *Malvy 1999* przedstawiono liczby pacjentów, którzy nie stosowali się do zalecanej diety. W eksperymencie tym 6 pacjentów odmówiło stosowania się do VLPD+KA, a 2 pacjentów odmówiło diety LPD. Na podstawie tych danych przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej w okresie trwania badania (do około 37 miesięcy).

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia omawianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 37 miesiąca przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie do 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)**
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	19 (76)**	0,28 (0,03; 1,82)
	LPD		25	23 (92) **	

\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file];

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany iloraz szans przestrzegania *compliance* przez pacjentów w badaniu *Malvy 1999* wynosi OR=0,28 (95% CI: 0,03; 1,82) i nie wykazuje istotności statystycznej.

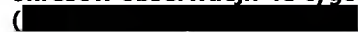
#### 5.6.7.2. Spożycie białka













Spożycie białka (*protein intake*) podane w g/kg/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 48 tygodni w badaniach [redacted] *Mircescu 2007*, natomiast dla 4 miesięcy leczenia w badaniu *Feiten 2005*. W publikacji badania *Malvy 1999* autorzy przedstawili ocenę spożycia białka poprzez obecność azotu moczniowego w g/dobę. Wyniki dwóch badań prowadzonych w 48-tygodniowym okresie leczenia poddano metaanalizie, natomiast osobno przedstawiono wyniki dla badań *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*, z uwagi na krótki okres obserwacji oraz różnice w definicji analizowanego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) spożycia białka dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD

(, *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie spożycie białka (SD) [g/kg/d]		Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
						
						
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	0,31 (0,09)	0,32 (0,07)	0,01 (-0,03; 0,05) [0,10]
	LPD		19	0,62 (0,1)	0,59 (0,08)	-0,03 (-0,09; 0,03) [0,12]
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	10	0,68 (0,17)	0,43 (0,12)	-0,25 (-0,38; -0,12) [0,18]
	LPD		12	0,68 (0,19)	0,69 (0,18)	0,01 (-0,14; 0,16) [0,24]
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	59,1 (14,4)^	37,6 (14,6)^	-21,50 (-29,54; -13,46) [19,48]
	LPD		25	59,6 (19,3)^	52,67 (12,8)^	-6,93 (-16,01; 2,15) [22,00]

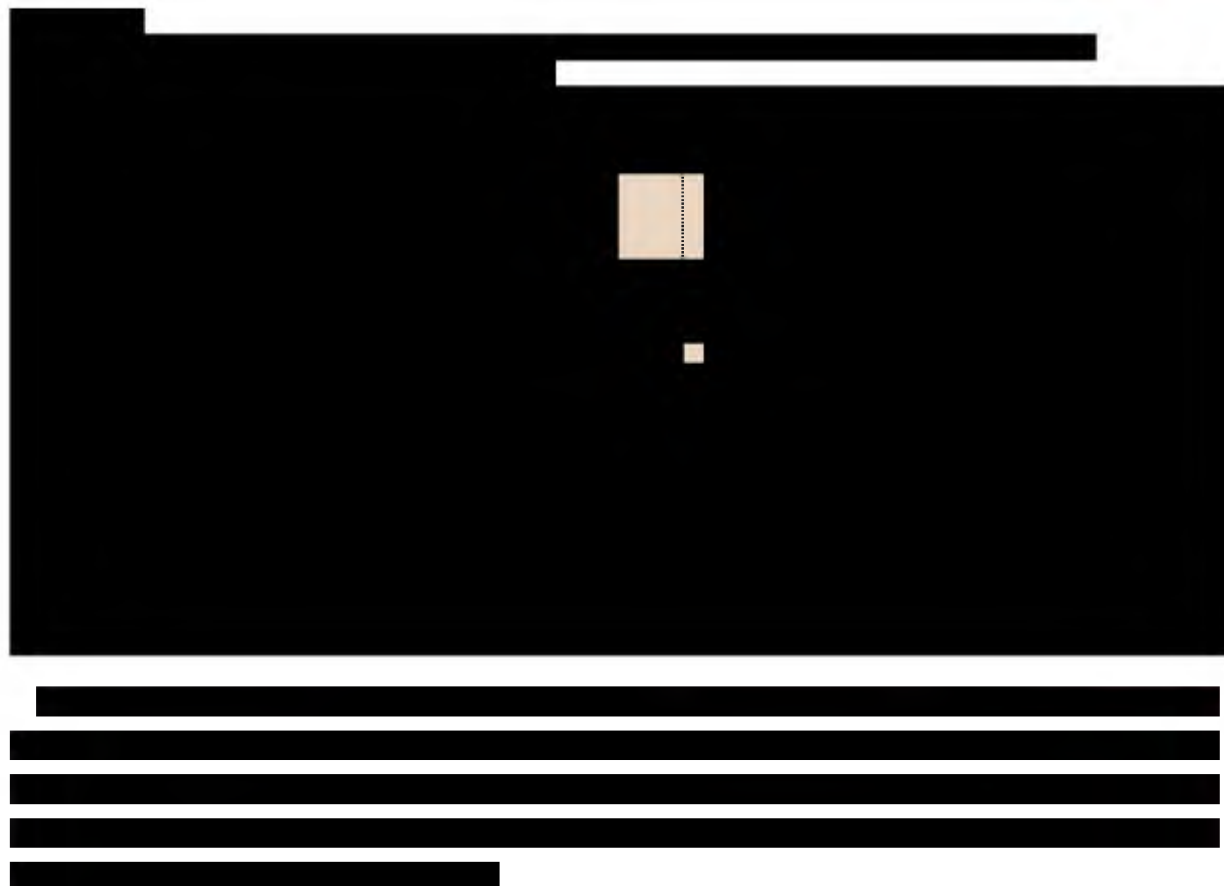
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [*data on file*];

^dane podane w g/d

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż jedynie w badaniu *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999* odnotowano istotny statystycznie spadek spożycia białka w grupie leczonej ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą o znacznie ograniczonej podaży białka do 0,3 g/kg/d. Średnia zmiana spożycia białka względem *baseline* wynosi -0,25 (95% CI: -0,38; -0,12) w 4-miesięcznym okresie obserwacji oraz -21,5 (95% CI: -29,54; -13,46) w średnio 18-miesięcznym okresie leczenia i obserwacji.

Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczone różnice średnich zmian spożycia białka ocenianych w okresie obserwacji i leczenia równym 4 miesiące (*Feiten 2005*) oraz średnio 18 miesięcy (*Malvy 1999*).

**Tabela 47.**  
Obliczona różnica średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005, Malvy 1999*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (SD)*	Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)*
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	10	-0,25 (0,18)^	-0,26 (-0,44; -0,08)
	LPD		12	0,01 (0,24)^	
<i>Malvy 1999 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 3 do 37 m-cy (średnio 18 m-cy)	25	-21,50 (19,48)^^	-14,57 (-26,09; -3,05)
	LPD		25	-6,93 (22,00)^^	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane w g/kg/d;

^^ dane w g/d

Na podstawie powyższych wyników analizowanych w obu badaniach wykazano istotne statystycznie różnice średnich zmian spożycia białka pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA). Na tej podstawie można stwierdzić o większym *compliance* w grupie stosującej VLPD+KA.

### 5.6.7.3. Podaż energii

Podaż energii (*energy intake*) podane w kcal/dobę oceniano dla okresu obserwacji i leczenia równego 48 tygodni w badaniach [redacted] *Mircescu 2007*. Natomiast w badaniu *Feiten 2005* wyniki dla tego punktu końcowego przedstawiono w kcal/kg/d dla 4 miesięcy leczenia. W publikacji badania *Malvy 1999* autorzy nie przedstawili oceny podaży energii. Wyniki dwóch badań prowadzonych w 48-tygodniowym okresie leczenia poddano metaanalizie, natomiast osobno przedstawiono wyniki dla badania *Feiten 2005*, z uwagi na krótki okres obserwacji oraz różnice w sposobie przedstawienia danych.

Szczegółowe informacje oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) podaży energii dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ([redacted] *Mircescu 2007, Feiten 2005*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia podaż energii (SD) [kcal/d]		Średnia zmiana podaży energii dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*
				dla T0	dla Tk	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Mircescu 2007 (IIA)</i>	VLPD+KA	48 tyg.	26	31,2 (2,3)	31,8 (2,1)	0,60 (-0,60; 1,80) [2,97]
	LPD		19	32,3 (2,1)	31,0 (1,9)	-1,30 (-2,57; -0,03) [2,63]
<i>Feiten 2005 (IIA)</i>	VLPD+KA	4 m-ce	12	23,6 (6,4)^	22,9 (7,0)^	-0,70 (-6,07; 4,67) [8,45]
	LPD		12	22,9 (7,8)^	24,0 (6,7)^	1,10 (-4,72; 6,92) [9,16]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [*data on file*];

^dane podane w kcal/kg/d

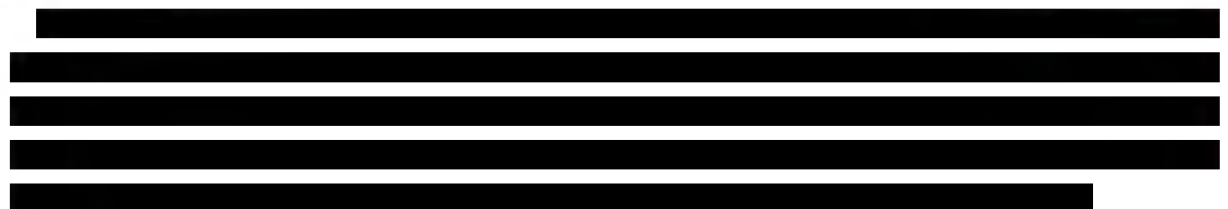
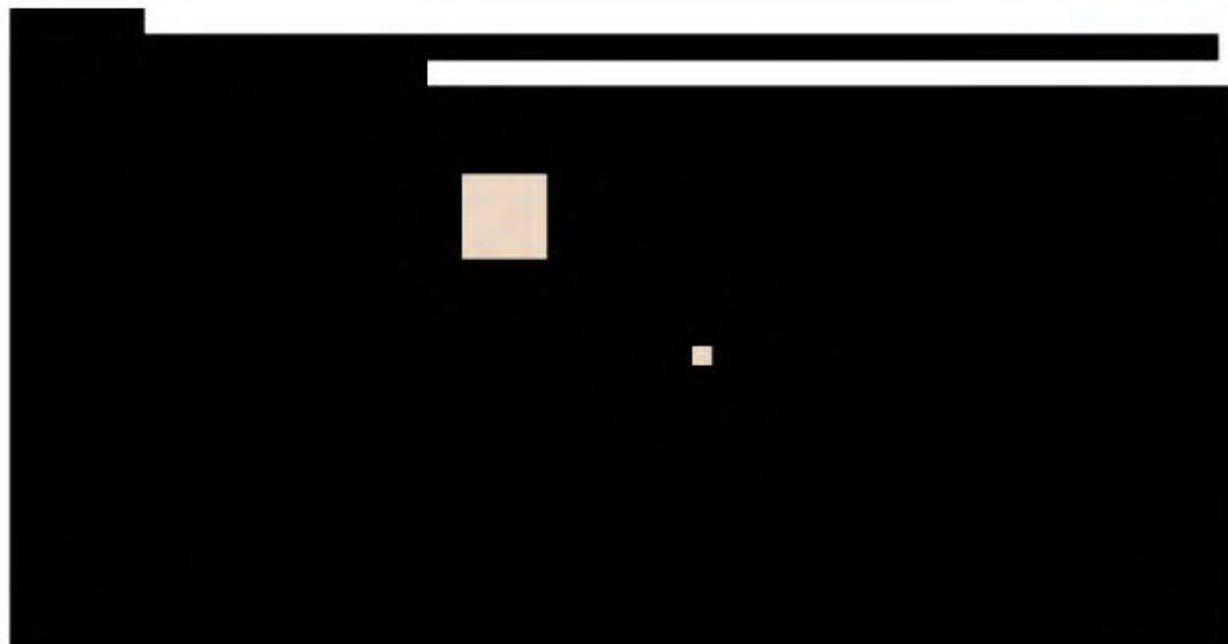
Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż jedynie w badaniu *Mircescu 2007* w grupie LPD otrzymano istotną statystycznie średnią zmianę podaży energii względem wartości wejściowej, która wyniosła -1,3 (95% CI:-2,57; -0,03). Obliczone pozostałe średnie zmiany parametru nie wykazały istotności statystycznych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Poniżej w tabeli zaprezentowano obliczoną różnicę średnich zmian podaży energii ocenianych w okresie obserwacji i leczenia równym 4 miesiące (Feiten 2005).


**Tabela 49.**  
Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 200)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (SD)* w kcal/kg/d	Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)*
<b>Feiten 2005 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	4 m-ce	12	-0,70 (8,45)	-1,80 (-8,85; 5,25)
	<b>LPD</b>		12	1,10 (9,16)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD wynosi -1,8 (95% CI: -8,85; 5,25) i nie wykazuje istotności statystycznej w analizowanym krótkim okresie obserwacji równym 4 miesiące.

### 5.6.8. Utrata pacjentów z badania

W próbach klinicznych  Mircescu 2007 oraz Malvy 1999 oceniano punkt końcowy dotyczący utraty pacjentów z badania w analizowanym okresie obserwacji od 48 tygodni (12 miesięcy) do średnio 18 miesięcy (3-37 miesięcy). W ocenianym badaniu Feiten 2005 autorzy nie zawarli informacji odnośnie utraty pacjentów z badania, choć przy przedstawieniu

wyników dla niektórych parametrów podają zredukowaną liczbę osób, u których dokonano oceny (n=11 lub n=10 w każdej z grup).

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane odnośnie utraty pacjentów z badania w analizowanym okresie obserwacji.

**Tabela 50.**  
**Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007, Malvy 1999)**

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mircescu 2007 (IIA)	VLPD+KA	48 tyg.	27	1 (4*)
	LPD		26	7 (27*)
Malvy 1999 (IIA)	VLPD+KA	Od 3 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy)	25	8 (32*)
	LPD		25	4 (16*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W próbie *Mircescu 2007* wszyscy pacjenci, którzy zostali utraceni z badania przegrali leczenie z powodu rozpoczęcia RRT.

W eksperymencie *Malvy 1999* w grupie VLPD+KA 6 pacjentów odmówiło przyjmowania diety, a 2 pacjentów zmarło, natomiast w grupie LPD 2 pacjentów odmówiło stosowania się do diety, a 2 kolejnych pacjentów zmarło w analizowanym okresie obserwacji.

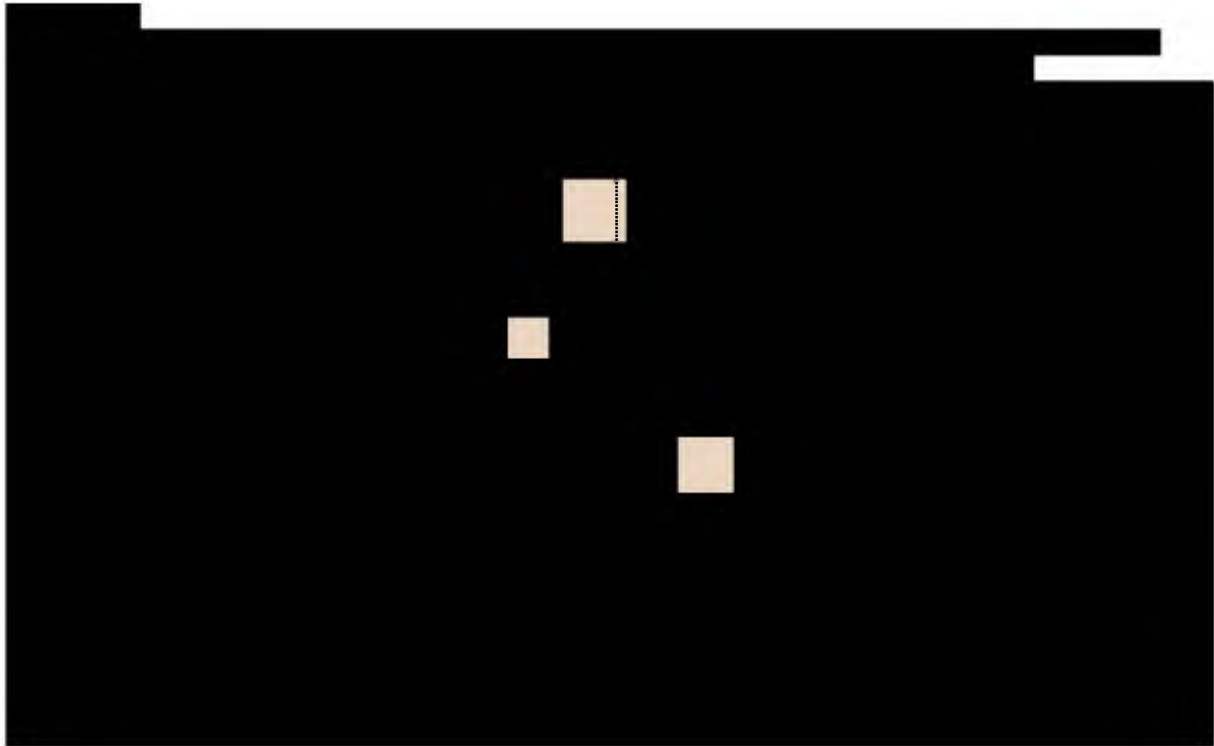
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

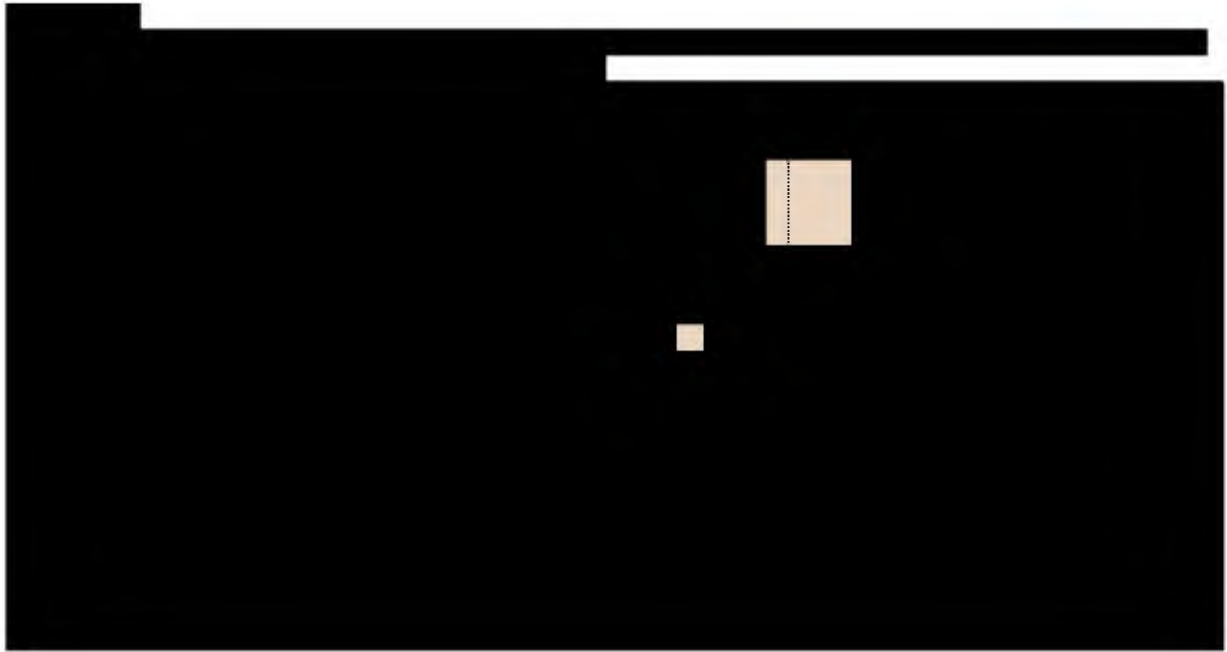
[REDACTED]





[Redacted text block consisting of approximately 12 horizontal black bars of varying lengths]

[Redacted text block consisting of two horizontal black bars]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametr	VLPD+KA vs LPD
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

### **5.6.9. Działania niepożądane**

W badaniu *Mircescu 2007* monitorowano bezpieczeństwo zastosowanej interwencji poprzez wystąpienie działań niepożądanych. Jednak w analizowanym okresie obserwacji równym 48 tygodni nie wystąpiły żadne działania niepożądane. A więc zastosowanie diety ze znacznie ograniczoną zawartością białka uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) jest bezpieczną i dobrze tolerowaną terapią.

## 6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PREPARATU KETOSTERIL® W POŁĄCZENIU Z DIETĄ ZE ZNACZNIE OGRANICZONĄ PODAŻĄ BIAŁKA W PORÓWNANIU Z DIETĄ NISKOBIAŁKOWĄ W ZAPOBIEGANIU I LECZENIU NASTĘPSTW NIEPRAWIDŁOWEGO/NIEWYSTARCZAJĄCEGO METABOLIZMU BIAŁEK U DOROSŁYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK W V STADIUM

### 6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne badanie z randomizacją (podtyp IIA) Jungers 1987, które przedstawiono w osobnym rozdziale z uwagi na włączoną populację pacjentów w zaawansowanym stadium choroby (PChN stadium V). We włączonej próbie klinicznej efektywność ketoanalogu (KA) aminokwasów (preparat Ketosteril®) podawanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d (VLPD, ang. *very low protein diet* +KA) bezpośrednio porównywano z konwencjonalną dietą niskobiałkową (LPD, ang. *low protein diet*) u dorosłych pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN) stadium V w okresie przeddializacyjnym.

**Tabela 52.**  
Charakterystyka badania włączonego do przeglądu (Jungers 1987)

Badanie		Jungers 1987 (II A)
Ocena w skali Jadad		2
Liczba ośrodków		1, Francja
Metodyka	rodzaj badania	Jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne
	randomizacja	Brak opisu zastosowanej metody randomizacji
	zaślepienie	Brak, <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	Nie podano
	Ukrycie kodu randomizacji	Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji ( <i>allocation concealment</i> )
	Sposób określenia wielkości próby	Nie podano
Analiza ITT		Nie zachowana
Utrata pacjentów z badania		Wczesna utrata pacjentów (w okresie do 3 miesięcy) – 4 pts: -utrata z okresu obserwacji - 2 pt z grupy VLPD+KA; -dializa (nagle pogorszenie choroby) - 2 pt (1 pt w każdej z grup). Dodatkowo 1 pt z grupy LPD po 6 miesiącach terapii doświadczył nagłej poprawy po operacji rozległej endometriozy miednicy (poprawa nie związana z dietą) – wykluczony z analizy progresji PChN
Źródła finansowania		Nie podano
Stan upublicznienia		Jungers P. et al. <i>Kidney International</i> 1987; 32 (22): S-67-S-71 [5]

Pierwotnie do badania *Jungers 1987* zakwalifikowano 40 pts w okresie od grudnia 1982 roku do grudnia 1983 roku. Jednak 21 pts zostało wykluczonych z próby z powodu: braku możliwości comiesięcznego monitorowania pacjentów (10 pts), zaburzeń układu pokarmowego (5 pts), nagłej progresji choroby nerek (1 pt), obecności niestabilnej uropatii obturacyjnej (1 pt) oraz proteinurii (2 pts). Randomizowane badanie *Jungers 1987* przeprowadzono ostatecznie na 19 włączonych pacjentach z zaawansowaną PChN, u których klirens kreatyniny wahał się w granicach od 5 do 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Pacjentów losowo przypisano do dwóch grup terapeutycznych: (A) stosującej dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) – VLPD+KA (10 pts) oraz (B) stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d) – LPD (9 pts).

Autorzy badań nie podali zarówno opisu randomizacji, jak i informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Z uwagi na charakter zastosowanych interwencji (ketodieta vs dieta niskobiałkowa) nie możliwe było zaślepienie pacjenta. W związku z tym ocena wiarygodności badania w skali Jadad jest zaniżona i badanie otrzymało jedynie 2 punkty na 5 możliwych.

W publikacji nie przedstawiono również sposobu kalkulacji próby.

Okres obserwacji i trwania leczenia wynosił od 2 do 18 miesięcy. Należy jednak zwrócić uwagę, iż z badania utracono 4 pacjentów we wczesnym okresie obserwacji (3 m-cy), a więc minimalny okres obserwacji pozostałych w badaniu pacjentów wynosił 4 miesiące. Dodatkowo z analizy progresji PChN wykluczono dodatkowo jeszcze jednego pacjenta z grupy LPD z uwagi na jego nagłą i niezwiązaną z zastosowaną dietą poprawę stanu zdrowia po operacji rozległej endometriozy miednicy.

## 6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Jungers 1987* przedstawiono poniżej.

**Tabela 53.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy (Jungers 1987)**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Jungers 1987 (IIA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci ze stwierdzoną zaawansowaną PChN;</li> <li>• Stężenie kreatyniny w surowicy &gt;600 μmol/l (mężczyźni) oraz &gt;500 μmol/l (kobiety) z klirensiem kreatyniny od 5 do 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• Pacjenci jedynie ze wskaźnikiem powolnej progresji spadku czynności nerek objawiającej się w okresie obserwacji co najmniej 3 miesięcy (z co najmniej 3-krotnym wyznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy) przed włączeniem do badania;</li> <li>• Pacjenci w dobrym ogólnym i odżywczym stanie bez zaburzeń ze strony układu pokarmowego, zmotywowani zaakceptować dietę niskobiałkową oraz u których możliwe byłoby monitorowanie w okresach comiesięcznych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci, u których powodem nefropatii lub współistniejącymi chorobami były choroby układowe, insulinozależna cukrzyca, zespół nefrotyczny lub proteinuria &gt;3 g/d, lub niestabilna uropatia zaporowa;</li> </ul>

PChN – przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*)

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z eksperymentu *Jungers 1987* są zbieżne z kryteriami określonymi w pozostałych włączonych do analizy głównej badań. Jediną różnicą jest stopień zaawansowania PChN (stadium V) u pacjentów włączonych do analizowanego w niniejszym rozdziale badania.

**Tabela 54.**  
**Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Jungers 1987**

Parametr		Jungers 1987 (IIA)	
		VLPD+KA	LPD
Liczba pacjentów, N		10	9
Liczba mężczyzn, n (%)		5 (50,0*)	2 (22,2*)
Liczba kobiet, n (%)		5 (50,0*)	7 (77,8*)
Wiek w latach, średnia (SD)		66,3 (6,0)	55,6 (10,5)
Waga w kilogramach, średnia (SD)		68,4 (16,0)	62,6 (11,0)
Klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)		8,25 (1,44)^	8,06 (1,43)^
Stężenie kreatyniny w surowicy w μmol/l, średnia (SD)		764 (105)^^	684 (100)^^
Ciśnienie krwi w mm Hg, średnia (SD)		115 (9)#	109 (10)#
Etiologia niewydolności nerek (nefropatia), n:	kłębuszkowe zapalenie nerek	4	
	nefropatia nadciśnieniowa	6	
	śródmiażdżowe zapalenie nerek	3	
	wielotorbielowatość nerek	4	
	Zespół Alporta	1	
	nieokreślone	1	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Autorzy podają wartość w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

^^Wartości podane w mikromolach na liter;

#Wartość dotyczy średniego ciśnienia tętniczego (MAP)

Należy zwrócić uwagę na małą próbę (jedynie 19 włączonych pacjentów) w analizowanym eksperymencie. Równowaga płciowa w grupie VLPD+KA oraz przewaga kobiet w grupie stosującej jedynie dietę niskobiałkową pociąga za sobą nieznaczne różnice odnośnie innych parametrów. Nie odnotowuje się znaczących statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami zarówno pod względem płci, pierwotnej nefropatii, wieku, wagi ciała, ciśnienia krwi, jak i klirensu i stężenia kreatyniny na wejściu badania. Średni wiek pacjentów włączonych do analizy wynosił 62 ± 11,6 lat (w zakresie od 32 do 79 lat). Średni klirens kreatyniny wynosił 8,1 ± 0,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (w zakresie od 5,5 do 11,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), natomiast średnie stężenie kreatyniny 729 ± 113 μmol/l (w zakresie od 500 do 910).

### 6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu Jungers 1987 włączonego do analizy.

**Tabela 55.**  
**Charakterystyka interwencji (Jungers 1987)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełniana keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (Ketosteril®) w dawce 1 tabletki/6 kg/d*	od 4 miesięcy do 18 miesięcy
	LPD	Dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d spożycia białka)	

\*Ketosteril® podawany jest w 3 dawkach stosowanych podczas posiłku

W badaniu Jungers 1987 pacjentów losowo przypisano do grupy stosującej dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,4 g/kg/d, z podażą fosforanów < 600 mg/d) uzupełnianą keto- i hydroksyanalogami aminokwasów (preparat Ketosteril®) w dawce 1 tabletki/6 kg masy ciała/dobę oraz do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (z podażą białka 0,6 g/kg/d oraz podażą fosforanów <750 mg/d). Średnia aktualna dawka dzienna preparatu Ketosteril® wynosiła 11,3±1,5 tabletek/d. Podaż kalorii wynosiła 35-40 kcal/kg/d.

Dodatkowo pacjenci otrzymywali suplementy żelaza i wodne roztwory witamin, jak również wodorowęglan sodu w ilościach odpowiednich, by utrzymać stężenie wodorowęglanu w surowicy na poziomie 22 mmol/litr. Pacjentom z grupy leczonej ketoanalogami nie podawano rutynowo wapnia, natomiast w grupie LPD 3 pts otrzymywało węglan wapnia. W obu ramionach terapeutycznych podawano 25 OH witaminę D3 w dawce 25 - 50 µg/d. W razie potrzeby (3 pts w grupie LPD oraz 1 pt po 14 miesiącach trwania badania w grupie VLPD+KA) podawano związki wiążące fosforany (wodorotlenek glinu w dawce 3 - 5 g/d) w celu utrzymania fosforanów w surowicy na poziomie poniżej 1,7 mmol/litr. W obu grupach stosowano także terapie przeciwnadciśnieniowe. U wszystkich pacjentów przed lub po zastosowanym leczeniu wykonano przetokę tętniczo-żylną w celu wykonania dializy.

W eksperymencie dopuszczano na przerwanie leczenia w przypadku: niskiego *adherence*, nietolerancji ketokwasów lub diety niskobiałkowej, objawów mocznicowych lub stwierdzonego niedożywienia, stężenie mocznika w surowicy >50 mmol/l i/lub gdy stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło >1200 µmol/l.

#### 6.4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, iż niektóre z punktów końcowych są parametrami skuteczności, ale odzwierciedlają również bezpieczeństwo analizowanej terapii zgodnie z opinią eksperta medycznego podjęto decyzję, by przedstawić ich ocenę w jednym podrozdziale. W pierwszej kolejności przedstawiono istotne klinicznie zdaniem eksperta medycznego punkty końcowe, które są ważne z punktu widzenia pacjenta. Następnie oceniano drugorzędowe punkty końcowe.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa badania Jungers 1987 opiera się na pierwszorzędnym punkcie końcowym dotyczącym: (A) progresji przewlekłej choroby nerek (PChN): potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), czas „przeżycia”



nerki, klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, (B) wystąpienia zgonów. Analizowane drugorzędowe punkty końcowe dotyczą: (a) zaburzeń metabolicznych: stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, stężenie potasu w surowicy, (b) wskaźników antropometrycznych: masa ciała, obwód mięśni ramienia (AMC), (c) wskaźników biochemicznych: stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, (d) *compliance* – oceny stopnia dyscypliny terapeutycznej: spożycie białka, (e) utraty pacjentów z badania oraz (f) działań niepożądanych.

Powyższe punkty końcowe zostały przedstawione dla okresów obserwacji: T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania) oraz Tk (zakończenie badania), który wynosił od 4 do 18 miesięcy.

W tabeli poniżej zamieszczono definicje punktów końcowych przedstawione w badaniu *Jungers 1987*.

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

**Tabela 56.**  
**Charakterystyka analizowanych i pozostałych punktów końcowych (Jungers 1987)**

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
<b>Analizowane w niniejszym raporcie punkty końcowe</b>			
<b>Progresja PChN</b>	<b>Potrzeba rozpoczęcia RRT</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT)	n (%), OR (95% CI)
	<b>Czas „przeżycia” nerki</b>	Średni czas od rozpoczęcia leczenia do przeprowadzenia dializy/wystąpienia zgonu w miesiącach	Średnia, SD, różnica średnich zmian (95% CI)
	<b>Klirens kreatyniny</b>	Średni klirens kreatyniny w ml/min/1,73 m <sup>2</sup> na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	<b>Stężenie kreatyniny w surowicy</b>	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy w µmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania; nachylenie krzywej S <sub>cr</sub> (1/Cr) w czasie zgodnie z Mitch et al.	
	<b>Stężenie mocznika w surowicy</b>	Średnie stężenie mocznika w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
<b>Zgony</b>		Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas 18 miesięcy obserwacji i leczenia	n (%), OR (95% CI)
	<b>Stężenie wodorowęglanów w surowicy</b>	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Stężenie wapnia w surowicy</b>	Średnie stężenie wapnia w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Stężenie fosforanu w surowicy</b>	Średnie stężenie fosforanu w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Iloczyn stężeń Ca x P</b>	Średni iloczyn stężeń Ca x P w mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
<b>Zaburzenia metaboliczne</b>	<b>Stężenie potasu w surowicy</b>	Średnie stężenie potasu w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Masa ciała</b>	Średnia masa ciała w kg na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)

Punkt końcowy		Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>tryczne</b>	<b>Obwód mięśni ramienia (AMC)</b>	Średni obwód mięśni ramienia w cm na początku (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Stężenie albumin w surowicy</b>	Średnie stężenie albumin w surowicy w g/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Stężenie transferyny w surowicy</b>	Średnie stężenie transferyny w surowicy w g/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Stężenie cholesterolu w surowicy</b>	Średnie stężenie całkowitego cholesterolu w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	Średnia, SD średnia zmiana (95% CI), SD różnica średnich zmian (95% CI)
	<b>Stężenie triglicerydów</b>	Średnie stężenie triglicerydów w surowicy w mmol/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
<b>Compliance</b>	<b>Spożycie białka</b>	Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej na podstawie oceny spożycia białka z pomiarów 24-h wydalania moczu wg wzoru Maroni'ego w mmol/d lub mmol/kg/d (średnie dzienne wydalanie moczu) w okresie na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	
	<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Liczy i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji (do 18 miesięcy)	n (%), OR (95% CI)
	<b>Działania niepożądane</b>	Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane	n (%), OR (95% CI)
<b>Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniach (nie uwzględnione w analizie)</b>			
	<b>(klirens kreatyniny+klirens mocznika) / 2</b>	Uśrednione stężenie kreatyniny i mocznika na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-
	<b>Średnie ciśnienie tętnicze krwi</b>	Średnie ciśnienie tętnicze krwi (MAP) w mm Hg na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-
	<b>Stężenie molekuł o średniej masie cząsteczkowej</b>	Średnie stężenie molekuł o średniej masie cząsteczkowej w mg/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-
	<b>Stężenie białek</b>	Średnie stężenie białek w g/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-
	<b>Stężenie C3</b>	Średnie stężenie C3 w g/l na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
<b>Stężenie waliny</b>	Średnie stężenie waliny w $\mu\text{mol/l}$ na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-
<b>Stosunki walina-glicyna, fenyloalanina-tyrozyna</b>	Średnia zawartość aminokwasów	-
<b>EAA/NEAA</b>	Średni stosunek podstawowych aminokwasów do niepodstawowych aminokwasów na wejściu (T0) i na końcu (Tk) badania	-

SD – odchylene standardowe; RRT – terapia nerkozastępcza; EAA – podstawowe aminokwasy (ang. *essential aminoacids*); NEAA – niepodstawowe aminokwasy (ang. *non-essential aminoacids*)

### 6.4.1. Progresja PChN

Ocena progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) była oparta o takie punkty końcowe jak: potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT – ang. *Renal Replacement Therapy*), czas „przeżycia” nerki, klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy oraz stężenie mocznika w surowicy. Analizę punktów końcowych dotyczących klirensu kreatyniny oraz stężenia mocznika i kreatyniny przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD). Wyniki przedstawione dla okresu po 1 miesiącu trwania leczenia nie były analizowane w niniejszym przeglądzie z uwagi na bardzo krótki okres obserwacji (nieadekwatny do oceny ww. parametrów).

#### 6.4.1.1. Potrzeba rozpoczęcia RRT

W badaniu *Jungers 1987* zamieszczono dane odnośnie liczby pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) – dializy, podczas trwania eksperymentu (do 18 miesięcy).

**Tabela 57.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia RRT (dializy) w okresie obserwacji do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Do 18 miesięcy	7	5 (71*)	0,15 (0,00; 5,19)
	LPD		7	7 (100*)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, którzy wymagali rozpoczęcia dializy w okresie do 18 miesięcy obserwacji były podobne w obu grupach. Obliczony iloraz szans potrzeby rozpoczęcia RRT wynosi 0,15 (95% CI: 0; 5,19) i nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.

#### 6.4.1.2. Czas „przeżycia” nerki

Czas „przeżycia” nerki w badaniu *Jungers 1987* zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (RRT) lub wystąpienia zgonu (w 1 przypadku) w analizowanych grupach pacjentów.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**  
**Czas „przeżycia” nerki dla okresu obserwacji od 4 do 18 m-cy; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni czas do rozpoczęcia dializy w miesiącach (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)
<b>Jungers 1987 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 4 do 18 m-cy	7	11,8 (3,5)	4,70 (0,30; 9,10)
	<b>LPD</b>		7	7,1 (4,8)	

Obliczona różnica średnich zmian pomiędzy grupą pacjentów stosujących ketodietę (VLPD+KA), a pacjentami stosującymi konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD) wynosi 4,7 (95% CI: 0,3; 9,1). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. A więc zastosowanie u pacjentów diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) ma istotny wpływ na wydłużenie czasu „przeżycia” nerki, czyli czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą LPD. Wynik ten jest istotny klinicznie, gdyż ma bezpośredni związek z poprawą jakości życia pacjenta w V stadium PChN.

#### 6.4.1.3. Klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ )

Ocenianym w badaniu *Jungers 1987* punktem końcowym w okresie obserwacji do 18 miesięcy ( $T_k$ ) był klirens kreatyniny ( $C_{Cr}$ ). Zgodnie z opinią eksperta medycznego klirens kreatyniny jest przybliżeniem GFR, jednak z uwagi na trudność pomiarów (24-h zbiórki moczu) wyniki w postaci klirensu kreatyniny są mniej precyzyjne.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie klirensu kreatyniny ocenianego w badaniu *Jungers1987*.

**Tabela 59.**  
**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* ( $T_0$ ) oraz różnicami średnich zmian  $C_{Cr}$  dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy ( $T_k$ ); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $C_{Cr}$ (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana $C_{Cr}$ dla $T_k-T_0$ (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian (95% CI)
				dla $T_0$	dla $T_k$		
<b>Jungers 1987 (IIA)</b>	<b>VLPD+KA</b>	Od 4 do 18 m-cy	7	8,2 (1,5)	5,1 (1,6)	-3,10 (-4,72; -1,48) [1,75]	-0,20 (-1,85; 1,45)
	<b>LPD</b>		7	8,0 (1,4)	5,1 (1,0)	-2,90 (-4,17; -1,63) [1,37]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian klirensu kreatyniny pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-18 miesięcznego okresu obserwacji wynosi -0,2 (95% CI: -1,85; 1,45). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

#### 6.4.1.4. Stężenie kreatyniny w surowicy ( $S_{cr}$ )

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla punktu końcowego, jakim było stężenie kreatyniny w surowicy analizowane w badaniu *Jungers 1987*.

**Tabela 60.**

**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami na końcu badania względem baseline oraz różnicami średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy ( $S_{cr}$ ); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $S_{cr}$ dla T0 (SD) [mg/dl]^	Średnie $S_{cr}$ dla Tk (SD) [mg/dl]^	Średnia zmiana $S_{cr}$ dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian (95% CI)*
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	8,54 (1,28)	10,49 (1,64)	1,95 (0,41; 3,49) [1,67]	-1,23 (-3,07; 0,61)
	LPD		7	7,60 (1,21)	10,78 (1,95)	3,18 (1,48; 4,88) [1,84]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl w celu możliwości odniesienia wyników do innych włączonych badań

Warto zauważyć, iż większy wzrost stężenia kreatyniny w analizowanym okresie obserwacji odnotowano w grupie stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową, co świadczy na korzyść grupy stosującej ketodietę.

Obliczona na podstawie dostępnych danych różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (VLPD+KA vs LPD) wynosi -1,23 (95% CI: -3,07; 0,61) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.1.1. Stężenie mocznika w surowicy ( $S_{ur}$ )

Stężenie mocznika w surowicy zostało ocenione w próbie klinicznej *Jungers 1987* w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy u pacjentów z PChN w stadium V.

Poniżej w tabeli zaprezentowano szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 61.**

**Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian  $S_{ur}$  dla okresu obserwacji: 4 - 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie $S_{ur}$ (SD)[mg/dl]^		Średnia zmiana $S_{ur}$ dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	Różnica średnich zmian (95% CI)
				dla T0	dla Tk		
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	181 (43)	195 (84)	14,00 (-55,91; 83,91) [75,59]	-42,00 (-108,54; 24,54)
	LPD		8	177 (37)	233 (56)	56,00 (9,49; 102,51) [55,63]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl w celu możliwości odniesienia do wyników innych badań włączonych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż odnotowano wzrost średniego stężenia mocznika w surowicy względem *baseline* zarówno u pacjentów z grupy stosującej konwencjonalną

dietę niskobiałkową LPD, jak i w grupie pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d. Wzrost ten jest wyraźnie większy w grupie LPD i wynosi 56 (95% CI: 9,49; 102,51) mg/dl.

Obliczona różnica średnich zmian parametru w analizowanym okresie obserwacji pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi -42 (95% CI: -108,54; 24,54) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.2. Zgony

Jednym z istotnych klinicznie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa stosowania interwencji jest zgon pacjenta w analizowanym okresie obserwacji.

Szczegółowe dane wystąpienia zgonów w eksperymencie *Jungers 1987* zostały zebrane w tabeli poniżej.

**Tabela 62.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>Jungers 1987</i> (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 miesięcy	7	1 (14,3*)	8,52 (0,17; 433,34)^
	LPD		8	0,0 (0,0*)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obliczono metodą Peto

W próbie klinicznej *Jungers 1987* odnotowano tylko 1 zgon w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy w grupie stosującej ketodietę, który był spowodowany zawałem mięśnia sercowego. Obliczony iloraz szans wystąpienia zgonu w badaniu *Jungers 1987* wynosi 8,52 (95% CI: 0,17; 433,34) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.3. Zaburzenia metaboliczne

Wszystkie punkty końcowe dotyczące zaburzeń metabolicznych analizowano poprzez obliczenie średniej zmiany danego parametru względem wartości wyjściowej (dla T0) w analizowanym okresie obserwacji (Tk), czyli od 4 do 18 miesięcy. Następnie obliczano średnią różnicę zmian danego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD dla ocenianego okresu obserwacji.

##### 6.4.3.1. Stężenie wodorowęglanów w surowicy

Analizowanym na podstawie badania *Jungers 1987* punktem końcowym było stężenie wodorowęglanów w surowicy w okresie od 4 do 18 miesięcy trwania leczenia i obserwacji.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 63.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresu obserwacji: od 4 do 18 m-cy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wodorowęglanów (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana stężenia wodorowęglanów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]**	Różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	23,8 (3,9)	24,0 (2,7)	0,20 (-3,31; 3,71) [3,80]	0,60 (-3,10; 4,30)
	LPD		8	23,8 (1,9)	23,4 (3,8)	-0,40 (-3,34; 2,54) [3,52]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż odnotowano nieznaczny wzrost średniego stężenia wodorowęglanów w surowicy względem *baseline* u pacjentów leczonych ketoanalogiem (Ketosteril®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d, a spadek tego parametru w grupie LPD.

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami (VLPD+KA vs LPD) dla okresu obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy wynosi 0,6 (95% CI: -3,1; 4,3) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.3.2. Stężenie wapnia w surowicy

Autorzy badania Jungers 1987 oceniają również stężenie wapnia w surowicy w okresie obserwacji do 18 miesięcy.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 64.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia wapnia w surowicy dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie wapnia (SD) [mg/dl*]		Średnia zmiana stężenia wapnia dla Tk-T0 (95% CI) [SD]**	Różnica średnich zmian stężenia wapnia (95% CI)**
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	9,06 (0,68)	9,90 (1,36)	0,84 (-0,29; 1,97) [1,22]**	0,28 (-0,74; 1,30)
	LPD		8	9,06 (0,64)	9,62 (0,68)	0,56 (-0,09; 1,21) [0,78]**	

\* przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż zarówno w grupie VLPD+KA jak i LPD w okresie obserwacji do 18 miesięcy odnotowano wzrost stężenia wapnia w surowicy względem *baseline*.

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi ketodietę vs konwencjonalną dietę niskobiałkową dla analizowanego okresu obserwacji i leczenia wynosi 0,28 (95% CI: -0,74; 1,30). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 6.4.3.3. Stężenie fosforu w surowicy

Stężenie fosforu w surowicy oceniano w badaniu *Jungers 1987* w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia fosforu w surowicy dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie fosforu (SD) [mg/dl]*		Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]**	Różnica średnich zmian stężenia fosforu (95% CI)**
				dla T0	dla Tk		
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	5,08 (0,74)	5,02 (1,33)	-0,06 (-1,19; 1,07) [1,22]	-0,53 (-1,77; 0,71)
	LPD		8	4,89 (0,87)	5,36 (1,18)	0,47 (-0,55; 1,49) [1,22]	

\* przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl;

\*\* obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie stosującej keto dietę odnotowano spadek stężenia fosforu względem wartości wejściowych, natomiast w grupie leczonych konwencjonalną dietą niskobiałkową odnotowano wzrost tego parametru w okresie obserwacji i leczenia do 18 miesięcy.

Obliczona różnica średnich zmian parametru dla 4 -18 miesięcy leczenia i obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD i wyniosła -0,53 (95% CI: -1,77; 0,71).

#### 6.4.3.4. Iloczyn stężeń Ca x P

Jednym z ocenianych punktów końcowych w badaniu *Jungers 1987* podczas 4-18-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia był iloczyn stężeń wapnia i fosforu (Ca x P).

Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń CaxP podczas 4-18 miesięcy obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni iloczyn stężeń CaxP (SD) [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana iloczynu stężeń CaxP dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian iloczynu stężeń CaxP (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	45,93 (8,44)	48,41 (8,56)	2,48 (-6,43; 11,39) [9,63]	-4,97 (-14,13; 4,19)
	LPD		8	44,19 (5,96)	51,64 (8,32)	7,45 (0,36; 14,54) [8,48]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przeliczono jednostki z mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> na mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> w celu możliwości odniesienia do wyników innych badań

Na podstawie powyższych danych można zaobserwować wzrost średniego iloczynu stężeń Ca x P względem wartości wejściowych tego parametru w obu analizowanych grupach terapeutycznych, lecz jedynie w grupie LPD wzrost ten wykazuje istotność statystyczną (7,45 (95% CI: 0,36; 14,54)).

Otrzymany wynik różnicy średnich zmian iloczynu stężeń Ca x P pomiędzy analizowanymi grupami stosującymi VLPD+KA vs LPD dla okresu obserwacji i leczenia wynoszącego od 4 do 18 miesięcy wynosi -4,97 (95% CI: -14,13; 4,19) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 6.4.3.5. Stężenie potasu w surowicy

W eksperymencie Jungers 1987 autorzy oceniali stężenie potasu w surowicy w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67.

Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem *baseline* T0 oraz różnicą średnich zmian stężenia potasu podczas okresu obserwacji 4-18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie potasu (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana stężenia potasu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia potasu (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	4,5 (0,7)	5,0 (0,4)	0,50 (-0,10; 1,10) [0,65]	-0,20 (-0,87; 0,47)
	LPD		8	4,4 (0,7)	5,1 (0,4)	0,70 (0,14; 1,26) [0,67]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Jak widać na podstawie powyższych danych, obserwuje się wzrost średniego stężenia potasu w surowicy względem *baseline* w obu analizowanych ramionach terapeutycznych w okresie

obserwacji od 4 do 18 miesięcy. Jedynie w grupie stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową wzrost ten jest istotny statystycznie i wynosi 0,7 (95% CI: 0,14; 1,26)).

Obliczona różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD wynosi -0,2 (95% CI: -0,87; 0,47) dla okresu obserwacji równego od 4 do 18 miesięcy. Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.4. Wskaźniki antropometryczne

Wskaźniki antropometryczne analizowano w oparciu o takie punkty końcowe, jak: masa ciała oraz obwód mięśnia ramienia (AMC, ang. *arm muscle circumference*). Powyższe parametry w badaniu *Jungers 1987* przedstawiono dla okresu na wejściu (*baseline*, T0) oraz na końcu badania (Tk): 4-18 miesięcy. Na podstawie dostępnych danych autorzy niniejszego przeglądu obliczyli średnią zmianę danego parametru względem *baseline*, a następnie różnicę średnich zmian punktu końcowego w danym okresie obserwacji pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi : VLPD+KA (ketodieta) vs LPD (konwencjonalna dieta niskobiałkowa).

##### 6.4.4.1. Masa ciała

W próbie klinicznej *Jungers 1987* autorzy oceniają średnią masę ciała w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 68.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana masy ciała dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian masy ciała (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	68,0 (16,0)	68,3 (19,2)	0,30 (-18,21; 18,81) [20,01]	3,40 (-13,40; 20,20)
	LPD		8	62,6 (11,0)	59,5 (11,0)	-3,10 (-13,88; 7,68) [12,89]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy wynosi 3,4 (95% CI: -13,4; 20,2). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

##### 6.4.4.2. Obwód mięśni ramienia (AMC)

Drugim ocenianym w badaniu *Jungers 1987* wskaźnikiem antropometrycznym jest obwód mięśni ramienia (AMC, ang. *arm muscle circumference*), który podano dla okresu wejściowego i na końcu badania (od 4 do 18 miesięcy).

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane odnośnie tego punktu końcowego.

**Tabela 69.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian AMC dla okresu obserwacji: od 4 do 18 m-cy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średni AMC (SD) [cm]		Średnia zmiana AMC dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian AMC (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	24,6 (2,3)	24,0 (2,7)	-0,60 (-3,23; 2,03) [2,84]	-0,60 (-4,73; 3,53)
	LPD		8	24,7 (4,0)	24,7 (4,0)	0,00 (-3,92; 3,92) [4,89]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone średnie zmiany AMC względem *baseline* nie były istotne statystycznie.

Obliczona na podstawie wyników analizowanego badania różnica średnich zmian AMC pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-18-miesięcznego okresu obserwacji wynosi -0,6 (95% CI: -4,73; 3,53) i nie jest istotna statystycznie.

#### 6.4.5. Wskaźniki biochemiczne

Ocena wskaźników biochemicznych w badaniu *Jungers 1987* była oparta o takie punkty końcowe, jak: stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy oraz stężenie triglicerydów. Analizę tych punktów końcowych przeprowadzono poprzez obliczenie średnich zmian z wartości średnich danych parametrów dla okresów na początku (T0) i na końcu badania (Tk), a następnie poprzez obliczenie różnicy średnich zmian pomiędzy ocenianymi ramionami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD.

##### 6.4.5.1. Stężenie albumin w surowicy

Autorzy eksperymentu *Jungers 1987* oceniali stężenie albumin w surowicy w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy u pacjentów z PChN w stadium V stosujących ketodietę lub konwencjonalną dietę niskobiałkową.

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 70.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia albumin dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]		Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia albumin (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	3,97 (0,39)	3,92 (0,49)	-0,05 (-0,51; 0,41) [0,50]	-0,08 (-0,75; 0,59)
	LPD		8	4,11 (0,57)	4,14 (0,72)	0,03 (-0,61; 0,67) [0,77]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przeliczono jednostki z g/l na g/dl w celu odniesienia do wyników innych badań dla tego parametru

Obliczone średnie zmiany parametru względem *baseline* nie wykazały istotności statystycznych dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Obliczona na podstawie wyników analizowanych w badaniu Jungers 1987 różnica średnich zmian stężenia albumin w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD dla 4-18-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia wynosi -0,08 (95% CI: -0,75; 0,59) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.5.2. Stężenie transferyny w surowicy

Autorzy eksperymentu Jungers 1987 oceniali także stężenie transferyny w surowicy u pacjentów z PChN w stadium V stosujących ketodietę lub konwencjonalną dietę niskobiałkową w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 71.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia transferyny dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie transferyny (SD) [g/l]		Średnia zmiana stężenia transferyny dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia transferyny (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	3,0 (0,9)	2,1 (0,4)	-0,90 (-1,63; -0,17) [0,79]	-0,70 (-1,46; 0,06)
	LPD		8	2,3 (0,7)	2,1 (0,5)	-0,20 (-0,80; 0,40) [0,72]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone średnie zmiany parametru względem *baseline* wykazały istotność statystyczną jedynie w grupie stosującej keto dietę (VLPD+KA) i wynosiły -0,9 (95% CI: -1,63; -0,17) dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Obliczona na podstawie wyników analizowanych w badaniu Jungers 1987 różnica średnich zmian stężenia transferyny w surowicy pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD

dla 4-18-miesięcznego okresu obserwacji i leczenia wynosi -0,7 (95% CI: -1,46; 0,06) i nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 6.4.5.3. Stężenie cholesterolu w surowicy

W okresie obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy w badaniu *Jungers 1987* oceniano również stężenie cholesterolu w surowicy u pacjentów w V stadium PChN losowo przypisanych do ramion terapeutycznych VLPD+KA vs LPD.

Szczegółowe dane odnośnie analizowanego parametru przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 72.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia cholesterolu dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie cholesterolu (SD) [mg/dl]**		Średnia zmiana stężenia cholesterolu dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia cholesterolu (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
<i>Jungers 1987 (IIA)</i>	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	224,26 (104,40)	181,73 (65,73)	-42,53 (-133,92; 48,86) [98,82]	-34,79 (-127,17; 57,59)
	LPD		8	259,06 (69,60)	251,32 (73,46)	-7,74 (-77,86; 62,38) [83,87]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* przeliczono jednostki z mmol/l na mg/dl

Obliczona na podstawie dostępnych danych w badaniu *Jungers 1987* różnica średnich zmian stężenia cholesterolu w surowicy pomiędzy grupą stosującą ketodietę, a grupą leczoną konwencjonalną dietą niskobiałkową wynosi -34,79 (95% CI: -127,17; 57,59). Otrzymany wynik nie wykazuje istotności statystycznej dla analizowanego okresu obserwacji i leczenia.

#### 6.4.5.4. Stężenie triglicerydów

W badaniu *Jungers 1987* autorzy analizowali stężenie triglicerydów w surowicy u pacjentów z PChN w stadium V dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dla analizowanego punktu końcowego.

Tabela 73.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie stężenie triglicerydów (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana stężenia triglicerydów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian stężenia triglicerydów (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	1,19 (0,71)	1,10 (0,37)	-0,09 (-0,68; 0,50) [0,64]	0,58 (-0,06; 1,22)
	LPD		8	1,73 (0,72)	1,06 (0,22)	-0,67 (-1,19; -0,15) [0,62]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż choć w obu ramionach terapeutycznych obserwowano spadek stężenia triglicerydów względem *baseline*, jedynie w grupie LPD obliczona średnia zmiana tego parametru względem *baseline* była istotna statystycznie i wyniosła -0,67 (95% CI: -1,19; -0,15) w okresie obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy.

Obliczona różnica średnich zmian stężenia triglicerydów w surowicy pomiędzy pacjentami leczonymi ketoanalogiem (Ketosteril®) wraz z dietą VLPD, a grupą stosującą dietę niskobiałkową (LPD), wynosi 0,58 (95% CI: -0,06; 1,22) i nie wykazuje istotności statystycznej w analizowanym okresie obserwacji i leczenia.

#### 6.4.6. Compliance

Stosowanie się do zaleceń dietetycznych stanowi kryterium włączenia pacjentów do badania i jest wymiarnikiem skuteczności analizowanej terapii. Ocena stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) została przedstawiona w badaniu Jungers 1987 na podstawie dobowego spożycia białka (z wydalania azotu mocznikowego przy użyciu wzoru Maroni'ego). Pacjenci uczestniczący w analizowanej próbie klinicznej byli monitorowani przez okres od 4 do 18 miesięcy.

##### 6.4.6.1. Spożycie białka

Spożycie białka (*protein intake*) w badaniu Jungers 1987 oceniano dla okresu obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy. Autorzy przedstawili ocenę spożycia białka poprzez średnie dobowe wydzielanie mocznika w mmol/kg/dobę.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 74.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem *baseline* (T0) oraz różnicą średnich zmian spożycia białka dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	Średnie spożycie białka (SD) [mmol/kg/d]		Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	Różnica średnich zmian spożycia białka (95% CI)*
				dla T0	dla Tk		
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	7	3,30 (1,31)	2,64 (1,10)	-0,66 (-1,93; 0,61) [1,37]	-0,13 (-1,46; 1,20)
	LPD		8	3,56 (1,25)	3,03 (0,85)	-0,53 (-1,58; 0,52) [1,26]	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zawartych w powyższej tabeli wynika, iż odnotowuje się spadek średniego spożycia białka w obu analizowanych ramionach terapeutycznych, lecz zmiany te względem *baseline* w analizowanym okresie obserwacji nie wykazują istotności statystycznej. Na tej podstawie autorzy podsumowują, iż *compliance* względem leczenia był dobry i porównywalny w obu grupach.

Obliczona różnica średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami VLPD+KA vs LPD wynosi -0,13 (95% CI: -1,46; 1,20) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 6.4.7. Utrata pacjentów z badania

W badaniu Jungers 1987 analizowano odsetek pacjentów, których utracono w ciągu pierwszych 3 miesięcy trwania badania (we wczesnym stadium badania).

Szczegółowe dane odnośnie utraty pacjentów z badania w okresie obserwacji pierwszych 3 miesięcy przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 75.**  
Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie pierwszych 3 miesięcy badania; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987)

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
Jungers 1987 (IIA)	VLPD+KA	Do 3 miesięcy	10	3 (30*)	3,43 (0,20; 202,06)
	LPD		9	1 (11*)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

Podczas pierwszych 3 miesięcy z badania utracono 4 pacjentów: 3 z grupy stosującej ketodięty (2 pts z okresu obserwacji, 1 pt – nagły nawrót choroby i rozpoczęcie dializy, czyli przerwanie leczenia), natomiast 1 pt z grupy LPD, również z powodu nagłego nawrotu choroby i rozpoczęcia dializy. Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania w okresie do 3 miesięcy dla porównania VLPD+KA vs LPD wynosi 3,43 (95% CI: 0,20; 202,06). Wynik ten nie jest istotny statystycznie.

Warto zwrócić uwagę, iż w ciągu całego analizowanego okresu obserwacji (do 18 miesięcy) z powodu zaawansowanej postaci PChN w końcu u każdego pacjenta rozpoczęto dializę, a więc

przerwano leczenie (oprócz 1 zgonu w 17 miesiącu badania i 1 pt, który przerwał leczenie w 12 miesiącu badania w grupie VLPD+KA oraz 1 pt w grupie LPD, który doznał nagłej poprawy i został wykluczony z dalszej analizy wyników z powodu braku korelacji poprawy stanu chorego z zastosowaną terapią).

#### 6.4.8. Działania niepożądane

Autorzy badania *Jungers 1987* przedstawili również informacje odnośnie wystąpienia działań niepożądanych w analizowanym okresie obserwacji (od 4 do 18 miesięcy).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 76.**  
**Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w okresie od 4 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987*)**

Badanie	Interwencja	Okres leczenia	N	n (%)	OR (95% CI)*
<i>Jungers 1987</i> (IIA)	VLPD+KA	Od 4 do 18 m-cy	10	1 (10*)	6,69 (0,13; 338,79)^
	LPD		9	0 (0*)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^obliczono metodą Peto

Po 7 miesiącach okresu obserwacji jedynie u jednego pacjenta z grupy stosującej ketodietę odnotowano hiperkalcemię, która miała łagodny przebieg i była przejściowa (2,7 mmol/l). To działanie niepożądane ustąpiło po przerwaniu stosowania witaminy D.

Obliczony przy użyciu metody Peto iloraz szans wystąpienia działań niepożądanych wynosi 6,69 (95% CI: 0,13; 338,79) i nie wykazuje istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi.

## 7. OCENA JAKOŚCI DANYCH WEDŁUG GRADE

Tabela 77.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań [REDACTED] Mircescu 2007, Feiten 2005 oraz Malvy 1999, w których skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka porównano z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego/niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z PChN w stadium IV i V

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	2&&	wysoka***	krytyczna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	tak	-	średnia***#	krytyczna
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	tak	1	średnia@#	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: eGFR/klirens kreatyniny (C<sub>cr</sub>)</b>							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	krytyczna
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	1	średnia#	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Stężenie kreatyniny w surowicy (Scr)</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń		tak	1	wysoka	krytyczna
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	1	średnia	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Stężenie mocznika w surowicy (Sur)</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	1	średnia	krytyczna
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>punkt końcowy: Zgony</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy^	tak	-	wysoka	krytyczna
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	krytyczna

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie wodorowęglanów w surowicy</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia@	średnia
<b>Feiten 2005</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie wapnia w surowicy</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka@	średnia
<b>Feiten 2005</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia
<b>Malvy 1999</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie fosforu w surowicy</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka@	średnia
<b>Feiten 2005</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Iloczyn stężeń Ca x P</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia@	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Fosfataza zasadowa</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia@	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy#	tak	-	średnia#	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Wskaźnik masy ciała (BMI)</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	ważna
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	-	średnia	ważna
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Masa ciała</b>							
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Grubość fałdu skórno nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF)</b>							

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
			nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	średnia
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Obwód środkowej części ramienia (MAMC)</b>							
			nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	średnia
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Masa tkanki tłuszczowej</b>							
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Beztłuszczowa masa ciała</b>							
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie albumin w surowicy</b>							

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
			nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka**@	średnia
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia@	średnia
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie cholesterolu w surowicy</b>							
			nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka**@	średnia
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia	średnia
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie triglicerydów</b>							
			nie dotyczy###	niewielkie**	-	średnia	średnia
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy###	tak	-	wysoka	średnia
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie RBP</b>							



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)</b>							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	ważna
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>punkt końcowy: Compliance: Pacjenci stosujący się do zalecanej diety</b>							
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia	ważna
<b>punkt końcowy: Compliance: Spożycie białka</b>							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	ważna
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					
<b>Feiten 2005</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	-	średnia@	ważna
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy^^	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: Compliance: Podaż energii</b>							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	nie stwierdzono heterogeniczności (fixed)*	tak	-	wysoka***@	ważna
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń					

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Feiten 2005</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy##	niewielkie**	-	średnia	ważna
<b>punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania</b>							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					
<b>Mircescu 2007</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	stwierdzono heterogeniczność wyników (random)^^^	tak	2&&&	wysoka	krytyczna
<b>Malvy 1999</b>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń			-		
<b>punkt końcowy: Działania niepożądane</b>							
<b>Mircescu 2007</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup> Wykazanie zależności efektu od dawki

\* Subiektywna ocena analityka

\*\*Niepewność co do odniesienia wyników ze względu na krótki okres obserwacji (4 m-ce) oraz małą próbę (<25 pts)

@Analiza ITT nie zachowana

# Z uwagi na niekompletne dane nie przeprowadzono metaanalizy wyników

## Z uwagi na różne definicje punktów końcowych oraz zbyt krótki okres obserwacji badania Feiten 2005 nie przeprowadzono metaanalizy

### Z uwagi na różnice w okresach obserwacji (zbyt krótki okres obserwacji w badaniu Feiten 2005) nie przeprowadzono metaanalizy

^ Z uwagi na brak zdarzeń nie przeprowadzono metaanalizy

^^ Z uwagi na różne definicje punktów końcowych nie przeprowadzono metaanalizy

^^^ Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność wyników analitycy przeprowadzili analizę wrażliwości (wyłączenie z metaanalizy badania Malvy 1999), w wyniku której już nie stwierdzono heterogeniczności wyników

(analiza wrażliwości)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Tabela 78.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania *Jungers 1987*, w którym skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka porównano z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego/niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z PChN w stadium V

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Potrzeba rozpoznać RRT</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Czas „przeżycia” nerki</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Klirens kreatyniny (C<sub>Cr</sub>)</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Stężenie kreatyniny w surowicy (S<sub>Cr</sub>)</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Progresa PChN: Stężenie mocznika w surowicy (S<sub>ur</sub>)</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Zgony</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie wodorowęglanów w surowicy</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie wapnia w surowicy</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie fosforu w surowicy</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Iloczyn stężeń Ca x P</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Zaburzenia metaboliczne: Stężenie potasu w surowicy</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Masa ciała</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	ważna
<b>punkt końcowy: Wskaźniki antropometryczne: Obwód mięśni ramienia (AMC)</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie albumin w surowicy</b>							
<i>Jungers 1987</i>	jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie transferyny w surowicy</b>							

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie cholesterolu w surowicy</b>							
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Wskaźniki biochemiczne: Stężenie triglicerydów</b>							
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	średnia
<b>punkt końcowy: Compliance: Spożycie białka</b>							
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia^@	ważna
<b>punkt końcowy: Utrata pacjentów z badania</b>							
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia@	krytyczna
<b>punkt końcowy: Działania niepożądane</b>							
<b>Jungers 1987</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	niewielkie**	-	średnia@	ważna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

\* Subiektywna ocena analityka

\*\*Niepewność co do odniesienia wyników ze względu na małą próbę (<25 pts)

^ Mała próba (19 pts)

@Niezachowana analiza ITT

## 8. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 8.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest wykazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanego preparatu *Ketosteril*® stosowanego u osób powyżej 18 r. życia w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu *Ketosteril*® w analizowanym wskazaniu.

### 8.2. Zakres analizy bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem preparatu *Ketosteril*® stosowanego u osób powyżej 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w IV lub V stadium z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3], raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*), jak i urzędy zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>) [4], *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) [5] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>] [6].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Mając na uwadze wytyczne AOTM [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji (badania obserwacyjne) w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest preparat *Ketosteril*®.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji

badania kliniczne przeszukano następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań i rodzaj komparatora.

### 8.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W Charakterystyce Produktu Leczniczego *Ketosteril*® zamieszczono informację, iż jedynym działaniem niepożądanym, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania), której częstość występowania oceniono na bardzo rzadką (<1/10000) [3]. Zaleca się, by w przypadku wystąpienia ww. działania niepożądanego zmniejszyć dawkę witaminy D. Gdy hiperkalcemia utrzymuje się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego *Ketosteril*® oraz wszystkich innych źródeł wapnia [3].

Preparat *Ketosteril*® stosowany jest wraz z dietą o bardzo niskiej zawartości białka. Zastosowanie diet niskobiałkowych lub bardzo niskobiałkowych (o zawartości białka 0,3 g/kg/d.) może wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego, które notuje się u 25-40% pacjentów z PChN leczonych zachowawczo [7]. Na podstawie wytycznych *European Best Practice Guidelines* (EBPG) oraz *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI Guidelines 2000)* sformułowano zalecenia dotyczące oceny stanu odżywienia oraz postępowania w przypadku niedożywienia [8]. Ocena stanu odżywienia obejmuje:

- wywiad żywieniowy (zalecaną metodą jest 3-dniowy kalendarz dietetyczny, możliwe jest również zbieranie 24-godzinny wywiadu);
- 7-punktową Subiektywną Ocenę Stanu Odżywienia (SGA, *Subjective Global Assessment*);
- badania antropometryczne (masa ciała, wskaźnik masy ciała - BMI, obwód ramienia, grubość fałdu skórny lub skład ciała mierzony metodą bioimpedancji);
- znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (nPNA, *normalized Protein Nitrogen Appearance*);
- stężenie albuminy i prealbuminy w surowicy;
- stężenie cholesterolu w surowicy;
- stężenie białka C reaktywnego (CRP, *C reactive protein*) w surowicy [8].

Zaprezentowany powyższej profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie. Jedynym opisywanym działaniem niepożądanym, które odnotowano w kontrolowanych badaniach klinicznych była przejściowa hiperkalcemia o łagodnym przebiegu u 1 pacjenta, która ustąpiła po przerwaniu suplementacji witaminy D.

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa preparatu *Ketosteril*® na stronach internetowych: *European Medicines Agency* [4], *Food and Drug Administration* [5] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6].

[Redacted text block]

### **8.2.3. Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie nieuwzględnionych w analizie głównej prób klinicznych**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 5 badań (*Aparicio 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004*) analizujące bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketosteril® stosowanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR<30 ml/min).

Odnalezione badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (z uwagi na: brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatny komparator, nieadekwatną populację), jednakże zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa ze względu na istotne informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki oraz wyniki badań oceniających profil bezpieczeństwa preparatu Ketosteril® stosowanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR<30 ml/min).



Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

**Tabela 79.**  
**Ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu Ketosteril® u osób powyżej 18 r. ż. z PCNn w stadium IV i V (Aparicio 2000 [10], Meisinger 1987 [11], Baillet 2001 [12], Kampf 1980 [13], Prakash 2004 [14])**

Badanie kliniczne	Metodyka	Charakterystyka populacji	Profil bezpieczeństwa
<b>Typ badania</b>	Obserwacyjne	N	239
<b>Podtyp</b>	IVC	Wiek w latach (SD) Waga, kg (SD) Mężczyźni, n (SD) Kobiety, n (SD)	50,2 (15,6) 63,9 (12,0) 69,4 (10,3) 56,2 (9,9)
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR < 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), stosujący dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka uzupełnioną mieszaną aminokwasów oraz ich ketoanalogami (SVLPD, ang. <i>Supplemented very low protein diet</i> ), leczeni w jednym z ośrodków francuskich w okresie od 1985 do 1998 roku. Pacjenci wymagający natychmiastowego wprowadzenia leczenia nerko-zastępczego (dializy), mający poważne choroby towarzyszące lub oczywiste przeciwwskazania do stosowania diety ze znacznym ograniczeniem podaży białka nie otrzymywali SVLPD. 239 pacjentów stosowało SVLPD przez okres dłuższy niż 3 miesiące i zostali zakwalifikowani do badania.	BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD) Mężczyźni Kobiety Stężenie mocznika w osoczu, mmol/l (SD) Stężenie kreatyniny w osoczu, μmol/l (SD) Stężenie albumin w surowicy, g/l (SD) Stężenie wodorowęglanów w osoczu, mmol/l (SD) GFR <sup>^</sup> , ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Spożycie białka, g/kg m.c. (SD)	W okresie od 1985 do 1998 roku wśród 239 pacjentów stosujących SVLPD: • 20 pacjentów zrezygnowało z terapii; • 14 pacjentów zmarło (z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nowotworów); • u 165 pacjentów wprowadzono dializowanie po okresie podawania SVLPD; • 12 pacjentów otrzymało przeszczep przed wprowadzeniem dializy; • 28 pacjentów pozostało przy SVLPD.
<b>Średni okres leczenia (SD)</b>	29,6 miesięcy (25,1)		
<b>Interwencje</b>	Dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg m.c./d) uzupełniona preparatem Ketosteril® w dawce 1 tabletki/ 5 kg m.c./d Dodatkowo pacjenci otrzymywali wapń (1 g/d, 400 mg Ca), witaminę D2 (1000 UI). Pacjenci z proteinurią >2g/d przyjmowali dodatkowo białko zwierzęce o wysokiej wartości w ilości 1,25 g na 1 g białka w moczu.		<b>Nie odnotowano żadnego przypadku niedożywienia (wyniszczenia), czy poważnych infekcji.</b> Nie odnotowano znamiennych zmian w stężeniu albumin we krwi (p=0,052). BMI nie uległo zmianie.
<b>Uwagi /ograniczenia</b>	<b>Interwencja:</b> w ośrodku, w którym prowadzono badanie preparat Ketosteril® był niedostępny przez okres od marca 1994 do czerwca 1995. Stosowano wtedy inny preparat o zbliżonym składzie i w takiej samej dawce: Cetolog® (Clintec, Francja) [załącznik 14.7]. Ze względu na niższą zawartość wapnia w preparacie Cetolog® w porównaniu		

Aparicio 2000 [10]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie kliniczne	Metodyka	Charakterystyka populacji	Profil bezpieczeństwa
	<p>z preparatem Ketosteril® pacjentom podawano większe dawki wapnia: 2 g/d (800 mg wapnia).</p> <p><b>Populacja:</b> Do badania włączani byli pacjenci leczeni w jednym ośrodku francuskim. Terapia SVLPD była przerwana, jeśli wprowadzono procedurę dializowania, a nie w przypadku ogólnie wprowadzenia terapii nerko-zastępczej (w tym również przeszczepu). W rezultacie część pacjentów w badaniu była po przeszczepie nerki. Należy zwrócić uwagę, iż do niniejszego przeglądu włączani byli pacjenci z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do przeszczepu nerki.</p> <p>Badanie włączono do przeglądu ze względu na istotne dane dotyczące bezpieczeństwa badanej interwencji.</p>	<p>Inne oraz nieznanne</p> <p>29 (12)</p>	
<b>Typ badania</b>	Nierandomizowane badanie prospektywne z grupą kontrolną	N	19
<b>Podtyp</b>	IIC	Wiek w latach (SD)	42 (9)
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek	Płeć n (%)*	11 (58)
<b>Okres obserwacji</b>	6 miesięcy	Mężczyźni	8 (42)
<b>Interwencje</b>	Dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka (30 g/d) uzupełniana preparatem Ketosteril® (10 g/d)	Kobiety	67,5 (11,0)
<b>Uwagi /ograniczenia</b>	Nd	Waga, kg (SD)	151 (30,0)
		Stężenie mocznika w surowicy, mg/dl (SD)	7,1 (1,2)
		Stężenie kreatyniny w surowicy, mg/dl (SD)	55 (7,5)
		Stężenie albuminy, % białka całkowitego (SD)	1,89 (0,4)
		Stężenie fosforanu w surowicy, mmol/l (SD)	2,16 (0,2)
		Stężenie wapnia w surowicy, mmol/l (SD)	230 (133)
		Fosfataza zasadowa w surowicy mj/ml (SD)	
		<b>Etiologia choroby, n (%)</b> *	W trakcie okresu obserwacji parametry dotyczące stanu odżywienia (masa ciała, poziom białka całkowitego, poziom albumin) były stabilne.
		Chroniczne kłębuszkowe zapalenie	

Meisinger 1987 [11]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie kliniczne	Metodyka	Charakterystyka populacji	Profil bezpieczeństwa
		<p>nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek Wielotorbielowość nerek</p>	<p>8 (42) 7 (37) 4 (21)</p>
<b>Typ badania</b>	Obserwacyjne	N	10
<b>Podtyp</b>	IVC	Wiek w latach (SD) Waga, kg (SD)	56,4 (3,0) 68,8 (5)
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek	Płeć n (%)* Mężczyźni Kobiety	6 (60,0) 4 (40,0)
<b>Okres obserwacji</b>	3 miesiące	Obwód ramienia, cm TSF, mm Beztłuszczowa masa ciała, kg Masa tkanki tłuszczowej, kg	31 (0,8) 14,5 (2,6) 46,2 (3,6) 20,1 (2,4)
<b>Interwencje</b>	<p>Dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg m.c./d) uzupełniana preparatem Ketosteril® (1 tabletką/5 kg m.c./d) Pacjenci z proteinurią &gt;2g/d przyjmowali dodatkowo białko zwierzęce o wysokiej wartości w ilości 1,25 g na 1 g białka w moczu</p>	Stężenie mocznika w surowicy, mmol/l (SD) Stężenie kreatyniny w surowicy, μmol/l (SD) <b>Etiologia choroby, n (%)*</b> Chroniczne kłębuszkowe zapalenie nerek Śródmiąższowe zapalenie nerek Wielotorbielowość nerek Stwardnienie naczyniowe nerek Powikłanie po resekcji tętniaka aorty	<p>Masa ciała nie zmieniła się podczas trwania terapii. Zmiany w obwodzie ramienia, grubości fałdu skórniego nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF) nie były znamienne statystycznie. Znamienne statystycznie były wyniki dla zmiany beztłuszczowej masy ciała (spadek, 46,2 kg, SD = 4,5 przed rozpoczęciem terapii oraz 8,1, SD = 4,5 po 3 miesiącach terapii p&lt;0,02) oraz masy tkanki tłuszczowej (wzrost, 20,1 kg, SD = 2,4 przed rozpoczęciem terapii oraz 21,3 kg, SD = 2,4 po 3 miesiącach terapii, p&lt;0,05).</p>
<b>Uwagi /ograniczenia</b>	nd	401 (35,0)	

Bailet 2001 [12]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie kliniczne	Metodyka	Charakterystyka populacji	Profil bezpieczeństwa
<p><b>Typ badania</b></p>	<p>Nierandomizowane badanie prospektywne z grupą kontrolną</p>	<p>N 20</p>	<p>Przyjmowanie 12 tabletek/d było dobrze tolerowane przez większość pacjentów i nie wiązało się z wystąpieniem żadnych przypadków zmian smaku, nudności czy wymiotów.</p>
<p><b>Podtyp</b></p>	<p>IIC</p>	<p>Wiek w latach (SD) 53,0 (13,3) Waga, kg (SD) 70,4 (12,7)</p>	<p>Podczas stosowania diety ze znacznie ograniczoną podażą białka suplementowaną preparatem Ketosteril® odnotowano spadek parametrów dotyczące stanu odżywienia (hemoglobina, poziom białka całkowitego, poziom transferyny), jednakże zmiany te nie były znamienne statystycznie oraz mogły być związane z wcześniejszym 3-miesięcznym okresem diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (25 g dziennie) wraz z podawaniem preparatu zawierającego aminokwasy.</p>
<p><b>Populacja</b></p>	<p>Dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (średni klirens kreatyniny 14,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, SD = 5,8)</p>	<p>Płeć n (%) 6 (30,0) Mężczyźni 14 (70,0)</p>	<p>W czasie stosowania diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (25 g dziennie) wraz z suplementacją ketonami aminokwasów (Ketosteril®) wzrosło stężenie wapnia we krwi oraz zmalało stężenie fosforanów wraz ze zmniejszeniem ilości podawanego wodorotlenku glinu (zmiany nie istotne statystycznie).</p>
<p><b>Okres obserwacji /leczenia</b></p>	<p>3 miesiące</p>	<p>Azot mocznikowy w surowicy, mg/dL 61,0 (20,3)</p>	<p>Stężenie kreatyniny w surowicy, mg/dL (SD) 5,5 (2,3)</p>
<p><b>Interwencje</b></p>	<p>Dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka (25 g białka) uzupełniana preparatem Ketosteril® (12 tabletek/d)</p>	<p>Klirens kreatyniny, mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD) 14,9 (5,8)</p>	<p>Ważnym aspektem jest również zmniejszenie poziomu białka całkowitego, poziomu transferyny, jednakże zmiany te nie były znamienne statystycznie oraz mogły być związane z wcześniejszym 3-miesięcznym okresem diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (25 g dziennie) wraz z podawaniem preparatu zawierającego aminokwasy.</p>
<p><b>Uwagi /ograniczenia</b></p>	<p>Badanie zostało przeprowadzone w schemacie cross-over, pacjenci stosowali 4 różne terapie (w kolejności: dieta niskobiałkowa 40 g/d białka, dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka 25 g/d białka wraz z preparatem zawierającym aminokwasy, dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka wraz z preparatem zawierającym ketoanalogi aminokwasów, dieta niskobiałkowa 40 g/d białka) w czterech trzymiesięcznych okresach czasu. Należy mieć na uwadze, iż w tak zaprojektowanych badaniach może pojawić się efekt przeniesienia.</p>	<p><b>Etiologia choroby, n (%)</b> * Chroniczne kłębuszkowe zapalenie nerek 7 (35,0) Odmiedniczkowe zapalenie nerek 10 (50,0) Wielotorbielowatość nerek 2 (10,0) Stwardnienie naczyniowe nerek 1 (5,0)</p>	<p>W czasie stosowania diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (25 g dziennie) wraz z suplementacją ketonami aminokwasów (Ketosteril®) wzrosło stężenie wapnia we krwi oraz zmalało stężenie fosforanów wraz ze zmniejszeniem ilości podawanego wodorotlenku glinu (zmiany nie istotne statystycznie).</p>

Kampf 1980 [13]

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie kliniczne	Metodyka	Charakterystyka populacji	Profil bezpieczeństwa
<b>Typ badania</b>	Jednośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną (placebo)	N Wiek w latach (SD) BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD) Płeć n (%) <sup>*</sup> Mężczyźni Kobiety	18** 52,8 (14,1) 25,4 (4,2)
<b>Podtyp</b>	II A	Płeć n (%) <sup>*</sup> Mężczyźni Kobiety	10 (30,0) 8 (70,0)
<b>Populacja</b>	<b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny w przedziale od 20 do 50 ml/min). <b>Kryteria wykluczenia:</b> końcowe stadium choroby nerek, ciężkie choroby serca, poważna niewydolność wątroby, poważne zaburzenia metaboliczne, zaburzenia wchłaniania, wielotorbielowatość nerek.	<sup>99mTc</sup> -DTPA GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> (SD) Stężenie mocznika w surowicy, mg% (SD) Stężenie kreatyniny w surowicy, mg% (SD) Klirens kreatyniny, ml/min (SD)	Z 21 osób przystępujących do badania, leczenie preparatem Ketosteril® stosowanym wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka przerwało 3 pacjentów. Autorzy badania nie przedstawili szczegółowych informacji na temat powodów przerywania leczenia w grupie stosującej Ketosteril®.
<b>Okres obserwacji /leczenia</b>	9 miesięcy	Obwód ramienia, cm TSF, mm Stęż. albuminy g% (SD) Stężenie potasu w surowicy, mEq/l (SD) Stężenie wapnia w surowicy, mg/dl Stężenie fosforu w surowicy, mg/dl (SD)	28,1 (8,87) 64,2 (23,5) 2,26 (1,03) 30,7 (12,7) 27,9 (4,5) 29,7 (7,9) 3,98 (0,59) 4,28 (0,65) 8,1 (0,72) 4,8 (0,34)
<b>Interwencje</b>	Dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g białka/kg m.c./d) uzupełniana preparatem Ketosteril® (1 tabletką/5 kg m.c./d). Podaż fosforanów w diecie ograniczono do 600-800 mg/d. W celu kontroli nadciśnienia 14 pts otrzymywało enalapril a 5 (brak tolerancji inhibitorów ACE) metoprolol lub alimodypinę.	<b>Etiologia, n (%)<sup>*</sup></b> Cukrzyca Kłębuszkowe zapalenie nerek Nadciśnienie Śródmiąższowe zapalenie nerek	Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian parametrów dotyczących stanu odżywienia (BMI, obwód ramienia, TSF, hemoglobina, poziom białka całkowitego, albumina w osoczu, transferyna) w trakcie trwania badania.
<b>Uwagi /ograniczenia</b>	Populacja w badaniu nie jest zgodna z kryteriami włączenia do przeglądu (czyli pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z GFR < 30 ml/min). Do badania włączani byli pacjenci z kliresem kreatyniny w przedziale od 20 do 50 ml/min (mniejsze zaawansowanie choroby). Dodatkowo, większość pacjentów włączonych do badania miało cukrzycę jako etiologię choroby. Wyniki badania opisano w tym rozdziale ze względu na jego jakość metodologiczną (randomizacja, zaślepienie i grupa kontrolna) oraz oceniane punkty końcowe, istotne dla przedstawienia profilu bezpieczeństwa preparatu Ketosteril® stosowanego wraz z VLPD.		

Prakash 2004 [14]

SVLDP – dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka uzupełniana aminokwasami oraz ich ketoanalogami (ang. *Supplemented very low protein diet*);

TSF – grubość ściany skórnej nad mięśniami trójgłowym ramienia; nd – nie dotyczy;

<sup>99mTc</sup>-DTPA – 99 m technium diethylenetriaminopenta-acetic acid (Kompleks kwasu pentetynowego i radionuklidu <sup>99mTc</sup>);

^Na podstawie 142 pacjentów; \*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Podana w publikacji Prakash 2004 charakterystyka populacji dotyczy pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Wyniki badań uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa i oceniających profil bezpieczeństwa preparatu *Ketosteril*® stosowanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR <30 ml/min), wskazują, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą o bardzo niskiej zawartości białka, co potwierdza, iż analizowana interwencja jest terapią bezpieczną.

## 9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, badania z randomizacją (podtyp II A): *MDRDS Study B, Di Iorio 2003* (IV-V stadium) oraz *Lindenau 1990* (V stadium), które zostały wyłączone z analizy głównej ze względu na zastosowanie innego niż Ketosteril® preparatu ketoanalogów aminokwasów jako ocenianej interwencji

W odnalezionych badaniach efektywność ketoanalogu aminokwasów podawanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,28 - 0,4 g/d (VLPD, ang. *very low protein diet*) bezpośrednio porównywano z dietą niskobiałkową (0,58 - 0,65 g/kg/d (LPD, ang. *low protein diet*) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V oraz przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę badań włączonych do analizy wrażliwości niniejszego przeglądu.

**Tabela 80.**  
Charakterystyka badań włączonych do przeglądu (*MDRDS Study B, Lindenau 1990, Di Iorio 2003*)

Badanie	<i>MDRDS Study B (II A)</i>	<i>Lindenau 1990 (IIA)</i>	<i>Di Iorio 2003 (II A)</i>
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3	1	2
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	nie podano	1, Brazylia
<b>Metodyka</b>	<b>rodzaj badania</b>	prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną	prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
	<b>randomizacja</b>	randomizacja ze stratyfikacją pod względem ośrodka oraz średniego ciśnienia krwi przed włączeniem do badania	brak opisu zastosowanej metody randomizacji
	<b>zaślepienie</b>	brak, <i>open-label</i>	brak, <i>open-label</i>
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano	nie podano
	<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	nie podano	nie podano
	<b>Sposób określenia wielkości próby</b>	nie podano	nie podano

Badanie	MDRDS Study B (II A)	Lindenau 1990 (IIA)	Di Iorio 2003 (II A)
			wymagana, by z 90% mocą statystyczną wykryć redukcję dawki EPO o 30% (p<0,05)
<b>Analiza ITT</b>	zachowana	zachowana	zachowana <sup>^</sup>
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	3 (1,2%) pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji (autorzy badania MDRDS Study B nie podali informacji o utratach w poszczególnych grupach)	nie podano	podano
<b>Źródła finansowania</b>	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and the Health Care Financing Administration	nie podano	nie podano
<b>Stan upublicznienia</b>	Klahr 1994 [4] Klahr 1996 [5]* Menon 2009 [9]* Levey 1996 [6]	Lindenau 1990 [7]	Di Iorio 2003 [1]
<b>Komentarz</b>	W analizie uwzględniono jedynie wyniki badania B (study B)		

\*Opracowania wtórne zawierające istotne informacje;

<sup>^</sup>Wyniki dla mniejszej liczby pacjentów (reguła ITT nie spełniona) przedstawiono jedynie dla 18 miesięcznego (1 pacjent z grupy LPD osiągnął punkt końcowy badania i został wykluczony z dalszej analizy) oraz 24 miesięcznego (2 pacjentów z grupy VLPD+KA oraz 6 z grupy LPD osiągnęło punkt końcowy badania i zostali wykluczeni z dalszej analizy) okresu obserwacji.

Do prospektywnego badania MDRDS Study B włączono ogółem 255 pacjentów z PChN z szacunkowym GFR w przedziale od 13 - 24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, których losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: (A) VLPD +KA - stosującej dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,28 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami (preparat Ross Laboratories, Columbus, OH) (N=126 pts) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,58 g/kg/d) (N=129 pts). Mediana okresu obserwacji (do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, śmierci lub zamknięcia badania) wyniosła 2,2 roku.

Eksperyment Lindenau 1990 obejmował 40 pacjentów z PChN oraz z klirensiem kreatyniny <15 ml/min, którzy po 6 miesięcznym okresie wstępnym (stosowanie diety niskobiałkowej 0,6 g/kg/d) zostali losowo przydzieleni do dwóch ramion badania: (A) przyjmujących dietę ze znacznym ograniczeniem podaży białka do 0,4 g/kg/d uzupełnioną ketoanalogami aminokwasów (preparat Ketosteril® lub Ultramin®) (N=22 pts) oraz (B) LPD - stosującej dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d) (N=18 pts). Okres trwania badania wynosił 12 miesięcy (bez okresu wstępnego).

Do badania Di Iorio 2003 włączono 20 pacjentów z PChN klirensiem kreatyniny na poziomie ≤25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, których losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych: (A) w której pacjenci stosowali VLPD (0,3 g/kg masy ciała/dzień) wraz z suplementacją ketoanalogów i aminokwasów egzogennych (preparat Alfa Kappa® w dawce 1 tabletki/5 kg masy ciała) (N=10



pts) oraz (B) w której stosowano dietę niskobiałkową LPD (0,6 g/kg masy ciała/dzień) (N=10 pts). Dodatkowo w obu grupach podawano EPO (jedna dawka w tygodniu), suplementację żelaza (w celu utrzymania stężenia ferrytyny w surowicy na poziomie 100-500 mg/dl oraz wysycenie transferyny >20%), leki hipotensyjne, wodorowęglan sodu (2-3 g/dzień) i suplementację kwasu foliowego/witaminy B12 oraz związku wiążące fosfor (w celu utrzymania stężenia fosforu w surowicy na poziomie  $\leq$  5,5 mg/dl). Efekty terapii monitorowano co 6 miesięcy. Całkowity okres obserwacji wynosił 2 lata.

### **9.1.1. Stadium IV lub V PChN ( [REDACTED] Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003)**

#### **9.1.1.1. Opis heterogeniczności metodologicznej**

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań ([REDACTED] *Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003*) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy stosującej ketodietę – VLDP+KA (dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka uzupełniana ketoanalogami lub do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową - LPD.

Jedynie w badaniu *MDRDS Study B* podano opis zastosowanej metody randomizacji. Pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w oparciu o randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka oraz średniego ciśnienia krwi przed włączeniem do badania. Ponadto w badaniu *Mircescu 2007* podano, iż pacjentów losowo przydzielono do grup terapeutycznych w stosunku 1:1, choć na podstawie liczb pacjentów przydzielonych do grup w pozostałych badaniach widoczna jest ta sama zależność.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Jedynie w próbach klinicznych *Mircescu 2007* oraz *Di Iorio 2003* autorzy przedstawili sposób kalkulacji próby. W badaniu *Mircescu 2007* by uzyskać istotną statystycznie różnicę 10% pomiędzy grupami w ocenie 25% prawdopodobieństwa osiągnięcia schyłkowej niewydolności nerek (SNN) lub 50% redukcji eGFR z 95% prawdopodobieństwem i 80% mocą statystyczną oszacowano, iż w każdym ramieniu musiałyby się znaleźć 96 pacjentów. Wielkość próby uzyskana w powyższym eksperymencie nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji niewydolności nerek. W badaniu *Di Iorio 2003* do oszacowania wielkości próby wykorzystano główny parametr skuteczności: procentowa zmiana dawki EPO. Minimalna liczba 8 pacjentów w każdej z grup była wymagana, by z 90% mocą statystyczną wykryć redukcję dawki EPO o 30% ( $p < 0,05$ ).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa badań *Malvy 1999, MDRDS Study B* oraz *Di Iorio 2003* została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

W analizowanych badaniach odnotowano różnice w okresach obserwacji. Jedynie w badaniach [REDAKT] *Mircescu 2007* wszystkie oceniane punkty końcowe były oceniane w tym samym okresie leczenia i obserwacji równym 48 tygodni. W próbie klinicznej *Malvy 1999* okres obserwacji wynosił co najmniej 3 miesiące do około 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). 18 miesięczny okres obserwacji został uwzględniony w badaniu *Di Iorio 2003*, natomiast w badaniu *MDRDS Study B* średni okres follow-up wynosił 2,2 roku. Wyniki ww. badań zdecydowano się poddać metaanalizie.

W procesie oceny wiarygodności badań włączonym próbom klinicznym przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badania [REDAKT] *Mircescu 2007*, *Malvy 1999* oraz *Di Iorio 2003* włączone do analizy otrzymały po 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie *MDRDS Study B* oceniono na 3 punkty w skali Jadad z powodu braku opisu zaślepienia próby.

Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty.

#### 9.1.1.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując analizowane badania pod względem populacji pacjentów włączonych do tych czterech prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). Choć wszyscy pacjenci włączeni do analizowanych eksperymentów byli w stadium IV lub V PChN, należy zwrócić uwagę na współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) oszacowany u tych pacjentów na wejściu, które stanowią parametry oceny zaawansowania choroby. Do próby klinicznej *Malvy 1999* włączano pacjentów z najniższym GFR  $<20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, co odpowiada za większy stopień zaawansowania PChN u tych pacjentów. W badaniu *Di Iorio 2003* jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania był klirens kreatyniny  $<25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Do badania *MDRDS Study B* zakwalifikowano pacjentów z GFR na poziomie 13-24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Natomiast w [REDAKT] badaniach [REDAKT] *Mircescu 2007* włączani pacjenci mieli GFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stadium zaawansowania choroby rzutuje przede wszystkim na czas trwania choroby, czas od rozpoczęcia leczenia do wprowadzenia terapii nerkozastępczej, zgony oraz utratę pacjentów z badania.

Analizowane publikacje różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. Próbę [REDAKT] *MDRDS Study B* przeprowadzono na stosunkowo dużej populacji (po ponad 100 pacjentów w jednym ramieniu) w przeciwieństwie do pozostałych badań (*Mircescu 2007*, *Malvy 1999* oraz *Di Iorio 2003*), gdzie w jednej grupie znajduje się mniej niż 30 pacjentów.

Ze względu na brak danych dotyczących szczegółowej charakterystyki pacjentów w badaniu *Di Iorio 2003*, nie można ocenić heterogeniczności pod względem cech demograficznych w porównaniu z pozostałymi publikacjami uwzględnionymi w analizie wrażliwości niniejszego przeglądu. Odsetek mężczyzn w pozostałych badaniach był większy niż kobiet i wynosił od 56% do prawie 67%, średni wiek wynosił około 54,5 lat w badaniach *Mircescu 2007* i *Malvy 1999* natomiast około 52 lat w badaniu *MDRDS Study B*.

We wszystkich badaniach zastosowano podobny schemat dawkowania ketoanalogu. W trzech próbach klinicznych ( [REDACTED] *Mircescu 2007*) dawkowanie preparatu Ketosteril® było takie same (1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę, co w przeliczeniu na zawartość tabletki wynosi ok. 0,13 g/kg/d). W eksperymencie *Malvy 1999* oceniany ketoanalog podawano w dawce od 0,14 do 0,2 g/kg/d (co w przeliczeniu na tabletki wynosi 1 tabletka/3,2 - 4,5 kg/d). Oba zastosowane dawkowania są zgodne z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W badaniu *Di Iorio 2003* podawano preparat Alfa Kappa® w dawce 1 tabletka/5 kg masy ciała/dobę. W badaniu *MDRDS Study B* pacjentom podawano preparat ketoanalogów z Ross Laboratoires.

Nieznaczne różnice wystąpiły w przepisanej diecie niskobiałkowej w badaniu *Malvy 1999* (0,65 g/kg/d) oraz *MDRDS Study B* (0,58 g/kg/d) w porównaniu z 0,6 g /kg/d w pozostałych badaniach).

### 9.1.1.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa opartą o wyniki metaanalizy oszacowane na podstawie danych zaczerpniętych z badań [REDACTED] *Mircescu 2007*, *Malvy 1999* oraz *MDRDS Study B* i *Di Iorio 2003*. Uwzględniono następujące punkty końcowe się: eGFR, stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, masa ciała, stężenie albumin w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, spożycie białka. Metaanalizę wyników badań [REDACTED] *Mircescu 2007*, *Malvy 1999* oraz *MDRDS Study B* i *Di Iorio 2003* przeprowadzono dla danych wspólnych punktów końcowych. Wartości powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla podobnych okresów obserwacji: T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania) oraz Tk (zakończenie badania), który wynosił od 48 tygodni (badanie [REDACTED] *Mircescu 2007*) przez 18 miesięcy (badanie *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*) do 2,2 roku (badanie *MDRDS Study B*).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla analizowanych punktów końcowych, w postaci wartości średnich wraz z obliczonymi średnimi zmianami stężenia kreatyniny, wapnia oraz fosforu w surowicy względem *baseline* (T0).

Tabela 81.

Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami eGFR, stężenia mocznika, fosforu albumin, cholesterolu i troglucerydów w surowicy oraz zmianami masy ciała i spożycia białka względem baseline (T0) podczas 48 tyg-2,2 roku obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003)

Badanie	Garneata 2012		Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
<b>eGFR</b>										
N	■	■	26	19	-	-	126**	129**	-	-
Średnie eGFR (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	■	■	18,3 (4,6)	17,9 (4,3)	-	-	18,35 (3,60)	18,75 (3,20)	-	-
Tk	■	■	15,4 (5,0)	13,4 (5,1)	-	-	-	-	-	-
Średnia zmiana eGFR dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	■	■	-2,9 (-5,51; -0,29) [6,46]*	-4,5 (-7,50; -1,50) [6,22]*	-	-	-3,6 (-4,2; -2,9) [3,69]	-4,4 (-5,1; -3,7) [4,02]	-	-
<b>Stężenie mocznika w surowicy</b>										
N	■	■	26	19	25	25	-	-	10	9
Średnie Sur (SD) [mg/dl]	■	■	157 (33)	135 (24)	136 (31)^^^	161 (54)^^^	-	-	175,89 (27,89)#	190,90 (15,02)#
Tk	■	■	121 (28)	144 (26)	111 (40)^^^	207 (59)^^^	-	-	90,9 (17,16)#	180,18 (19,30)#
Średnia zmiana Sur dla Tk-T0 (95% CI) [SD]	■	■	-36,00 (-52,64; -19,36) [41,20]*	9,00 (-6,91; 24,91) [33,01]*	-25,00 (-44,84; -5,16) [48,06]*	46,00 (14,65; 77,35) [75,95]*	-	-	-84,99 (-105,29; -64,69) [28,37]*	-10,72 (-26,70; 5,26) [20,79]*
<b>Stężenie fosforu w surowicy</b>										
N	■	■	26	19	25	25	126	129	10	9

Badanie	Garneata 2012		Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Średnie stężenie fosforu (SD) [mg/dl]	TO	■	5,9 (2,1)	5,7 (2,3)	4,65 (0,62)^^^	5,02 (1,08)^^^	13,84 (4,69)	14,40 (4,30)	3,7 (0,8)	3,8 (0,4)
	Tk	■	4,5 (1,7)	6,0 (1,9)	4,30 (0,93)^^^	5,57 (2,01)^^^	bd	bd	3,2 (0,3)	4,1 (0,5)
Średnia zmiana stężenia fosforu dla Tk-TO (95% CI) [SD]		■	-1,40 (-2,44; -0,36) [2,57]*	0,30 (-1,04; 1,64) [2,78]*	-0,35 (-0,79; 0,09) [1,07]*	0,55 (-0,34; 1,44) [2,16]*	-	-	-0,5 (-1,03; 0,03) [0,74]*	0,3 (-0,12; 0,72) [0,55]*
		■								
<b>Masa ciała</b>										
N	■	■	-	-	25	25	-	-	10	9
Średnie masa ciała [kg] <sup>a</sup> (SD)	TO	■	-	-	60,3 (10,7)	61,7 (10,1)	-	-	66,7 (8,9)	65,8 (7,3)
	Tk	■	-	-	57,7 (10,6)	61,8 (9,6)	-	-	66,7 (8,7)	65,6 (7,5)
Średnia zmiana masy ciała dla Tk-TO (95% CI) [SD]*		■	-	-	-2,60 (-8,50; 3,30) [14,29]*	0,10 (-5,36; 5,56) [13,23]*	-	-	0,00 (-7,71; 7,71) [10,78]*	-0,20 (-7,04; 6,64) [8,90]*
		■								
<b>Stężenie albumin w surowicy</b>										
N	■	■	26	19	25	25	-	-	10	9
Średnie stężenie albumin (SD) [g/dl]	TO	■	3,9 (0,3)	4,1 (0,4)	4,20 (0,54)	4,26 (0,36)	-	-	3,9 (0,1)	4,0 (0,3)
	Tk	■	4,2 (0,6)	4,0 (0,5)	4,37 (0,38)	4,15 (0,34)	-	-	4,0 (0,2)	4,0 (0,2)

Badanie	Garneata 2012		Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Średnia zmiana stężenia albumin dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*			0,30 (0,04; 0,56) [0,64]*	-0,10 (-0,39; 0,19) [0,60]*	0,17 (-0,09; 0,43) [0,63]*	-0,11 (-0,30; 0,08) [0,46]*	-	-	0,1 (-0,04; 0,24) [0,20]*	0,00 (-0,24; 0,24) [0,31]*
<b>Stężenie cholesterolu w surowicy</b>										
N			26	19	25	25	-	-	10	9
Średnie stężenie cholesterolu w surowicy [mg/dl]*			205,3 (41,6)	212,4 (23,1)	240,50 (23,59)^^^	230,06 (57,22)^^^	-	-	201 (47)	198 (29)
Tk			197,1 (33,6)	206,5 (31,4)	228,90 (59,16)^^^	219,23 (39,82)^^^	-	-	157 (16)	206 (26)
Średnia zmiana stężenia cholesterolu w surowicy dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*			-8,20 (-28,75; 12,35) [50,88]*	-5,90 (-23,43; 11,63) [36,37]*	-11,60 (-36,57; 13,37) [60,49]*	-10,83 (-38,16; 16,50) [66,21]*	-	-	-44 (-74,77; -13,23) [43,02]*	8 (-17,45; 33,45) [33,10]*
<b>Stężenie triglicerydów</b>										
N			-	-	25	25	-	-	10	9
Średnie stężenie triglicerydów (SD) [mg/dl]			-	-	196,0 (77,0)##	165,0 (92,0)##	-	-	180 (20)	175 (21)
Tk			-	-	247,0 (78,0)##	190,0 (101,0)##	-	--	145 (12)	180 (21)

Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową stosowanymi u pacjentów w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie	Garneata 2012		Mircescu 2007		Malvy 1999		MDRDS Study B		Di Iorio 2003	
	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
Średnia zmiana stężenia triglicerydów dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	■	■	-	-	51,00 (8,04; 93,96) [104,07]*	25,00 (-28,55; 78,55) [129,73]*	-	-	-35 (-49,46; -20,54) [20,21]*	5 (-14,40; 24,40) [25,24]*
<b>Spożycie białka</b>										
N	■	■	26	19	-	-	126	129	10	9
Średnie spożycie białka (SD)	■	■	0,31 (0,09)	0,62 (0,1)	-	-	0,87 (0,19)	0,86 (0,17)	0,81 (0,02)	0,80 (0,01)
Tk	■	■	0,32 (0,07)	0,59 (0,08)	-	-	bd	bd	0,49 (0,02)	0,79 (0,02)
Średnia zmiana spożycia białka dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*	■	■	0,01 (-0,03; 0,05) [0,10]*	-0,03 (-0,09; 0,03) [0,12]*	-	-	-	-	-0,32 (-0,34; -0,30) [0,02]*	-0,01 (-0,02; 0,0046) [0,02]*

^wartości odczytane z wykresu, nie podano odchyłeń standardowych

® dane pochodzące z materiałów nieopublikowanych, nadesłanych przez Firmę Zlecającą [data on file]

\*obliczone na podstawie dostępnych danych

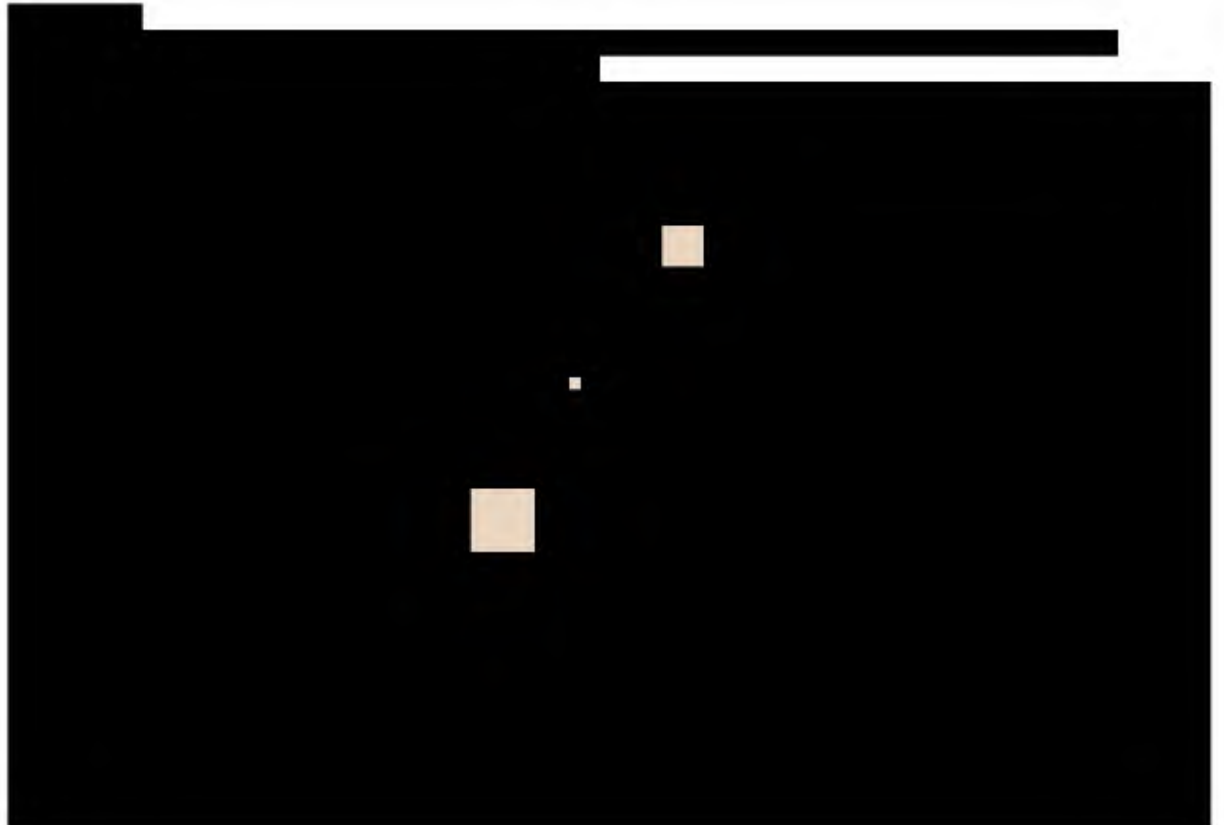
# obliczone na podstawie wartości BUN, zaczerpniętych z badania

^^ przeliczone jednostki z mmol/l na mg/dl

## przeliczone jednostki z g/l na mg/dl

\*\*Odnaleziono dane na temat utraty pacjentów w czasie follow-up (4 dla grup VLPD+KA i LDP łącznie). Ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów wycofanych z badania z uwzględnieniem podziału na grupy obliczenia przeprowadzono dla wyjściowej liczby pacjentów.

[Redacted text block]



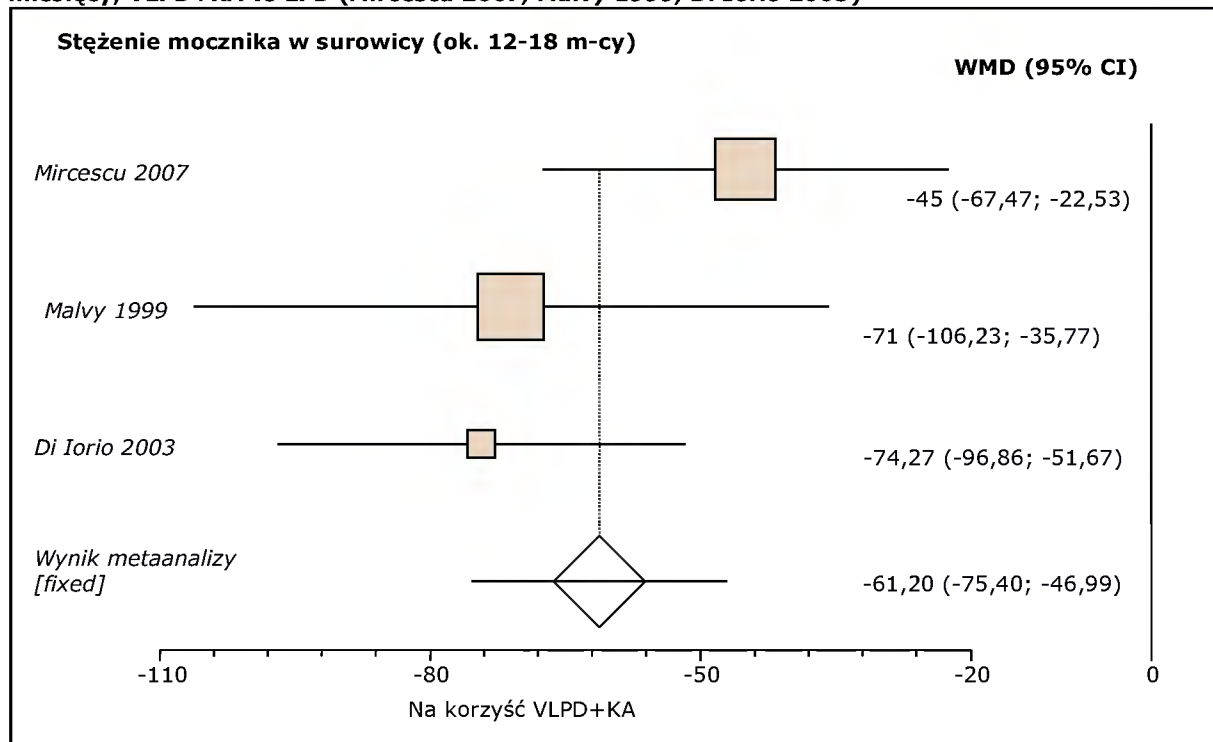
[Redacted text block]



Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od 48 tyg. do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu *Mircescu 2007* i *Malvy 1999* oraz Alfa Kappa® - w badaniu *Di Iorio 2003*) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d z trzech analizowanych prób (*Mircescu 2007*, *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*).

**Wykres 17.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Mircescu 2007*, *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*)**

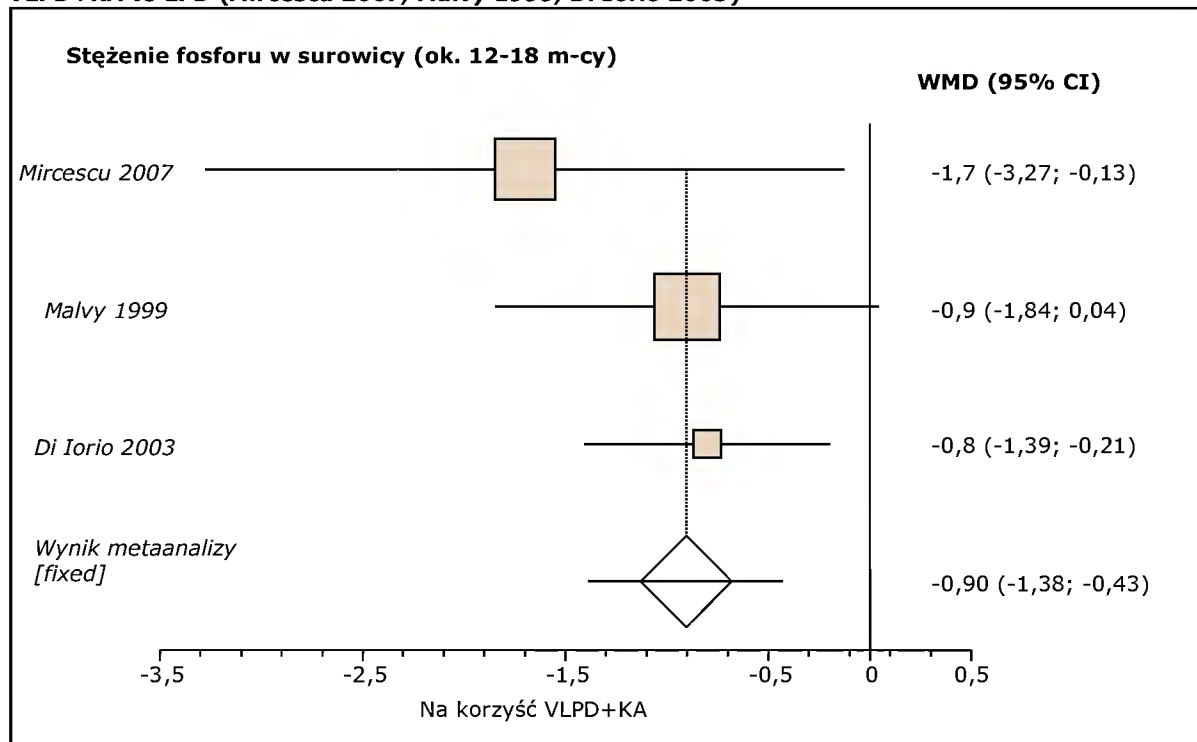


Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia mocznika w surowicy w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -61,20 (95% CI: -75,40; -46,99). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 3,766467$  ( $df = 1$ )  $p = 0,1521$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu *Mircescu 2007* i *Malvy 1999* oraz Alfa Kappa® - w badaniu *Di Iorio 2003*) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d z trzech analizowanych prób (*Mircescu 2007*, *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*).

**Wykres 18.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Mircescu 2007*, *Malvy 1999*, *Di Iorio 2003*)**

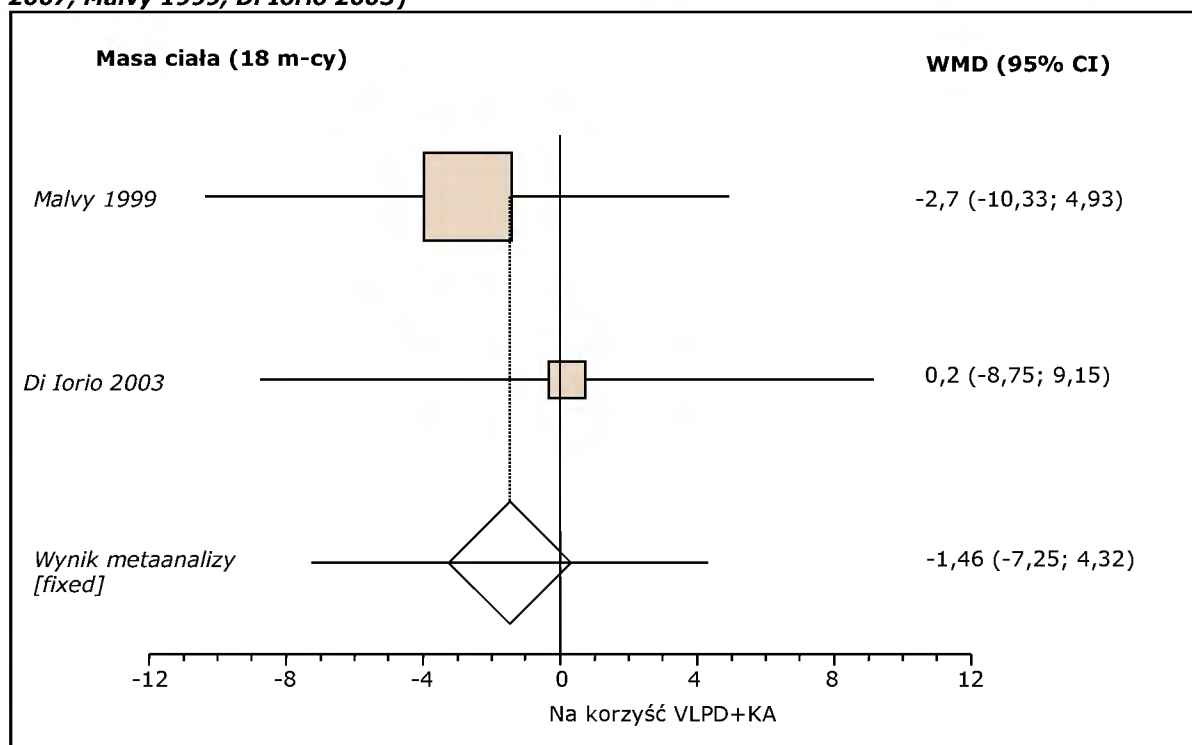


Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia fosforu w surowicy w okresie ok. 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -0,90 (95% CI: -1,38; -0,43). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ( $p=0,0002$ ) na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 1,081328$  ( $df = 2$ )  $p = 0,5824$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu *Malvy 1999* oraz Alfa Kappa® - w badaniu *Di Iorio 2003*) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d) z dwóch analizowanych prób (*Malvy 1999, Di Iorio 2003*).

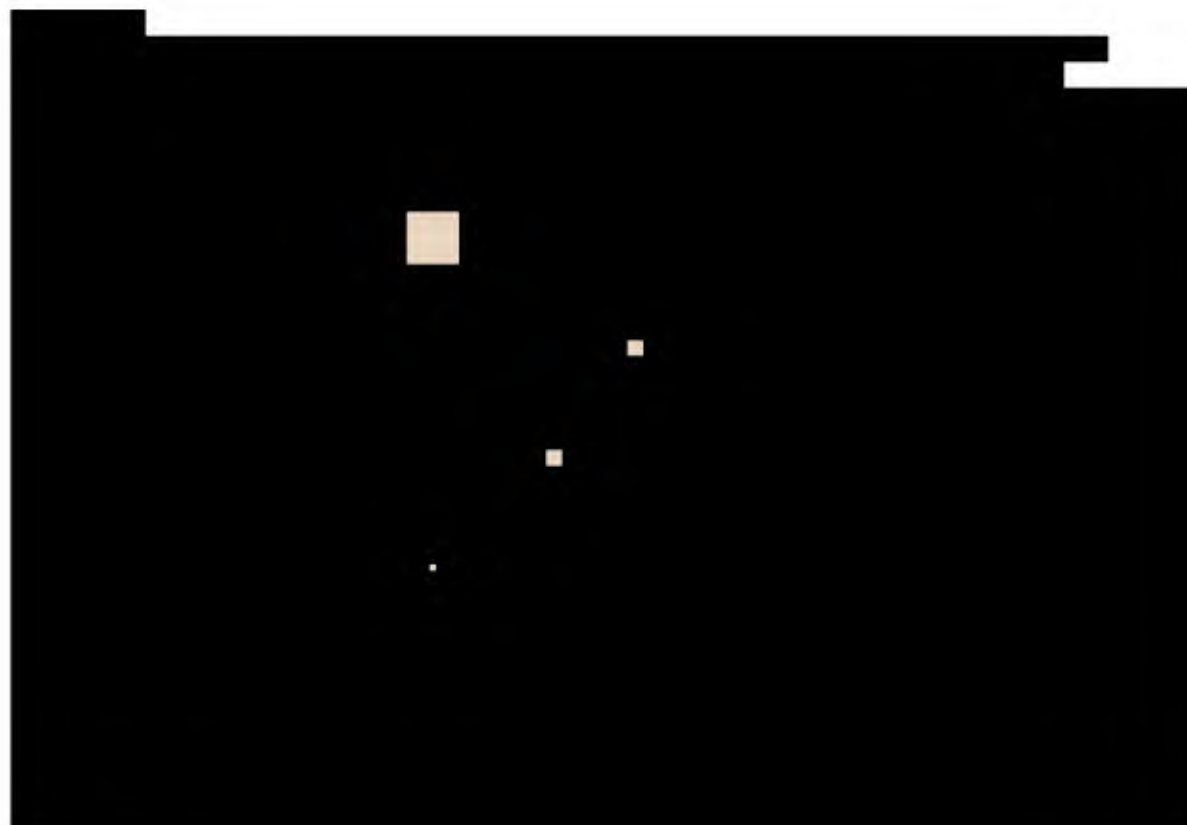
**Wykres 19.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003*)**



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) masy ciała w okresie 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -1,46 (95% CI: -7,25; 4,32). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,6197$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 0,236293$  ( $df = 1$ )  $p = 0,6269$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

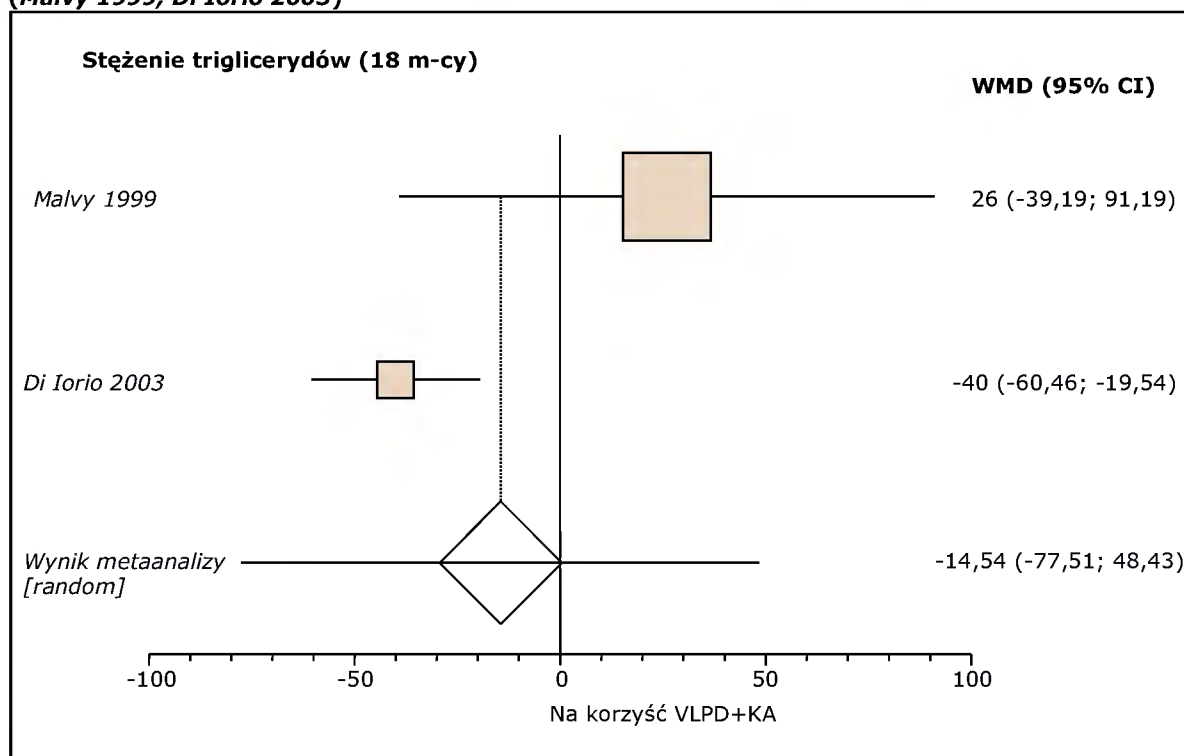
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu *Malvy 1999* oraz Alfa Kappa® - w badaniu *Di Iorio 2003*) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6-0,65 g/kg/d z dwóch analizowanych prób (*Malvy 1999, Di Iorio 2003*).

**Wykres 22.**  
**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (*Malvy 1999, Di Iorio 2003*)**



Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -14,54 (95% CI: -77,51; 48,43). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,6509$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 3,576219$  ( $df = 1$ )  $p = 0,0586$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **9.1.2. Stadium V PChN (*Jungers 1987 i Lindenau 1990*)**

#### **9.1.2.1. Opis heterogeniczności metodologicznej**

W celu osiągnięcia równowagi czynników zakłócających, metodologia włączonych do analizy badań (*Jungers 1987 i Lindenau 1990*) uwzględniała przydział pacjentów do poszczególnych grup na drodze randomizacji, kwalifikując pacjentów do grupy stosującej keto dietę – VLPD+KA (dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d uzupełniana ketoanalogami lub do grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 g/kg/d) - LPD.

W żadnym z włączonych badań nie podano opisu zastosowanej metody randomizacji.

Autorzy badań nie podali informacji dotyczących utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanych interwencji.

Z uwagi na charakter zastosowanych interwencji (ketodieta vs dieta niskobiałkowa) nie możliwe było zaślepienie pacjenta.

W publikacjach nie przedstawiono również sposobu kalkulacji prób.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa badań *Lindenau 1990* została przeprowadzona w oparciu o populację ITT (*intention-to-treat*), czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Na mniejszą wiarygodność badań *Jungers 1987* może wpłynąć nie zachowana analiza ITT w ocenie punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

W analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych, w omawianej jednostce chorobowej, różnic w okresach obserwacji, które wynosiły odpowiednio: od 2 do 18 miesięcy w badaniu *Jungers 1987* oraz 12 miesięcy w badaniu *Lindenau 1990*.

W procesie oceny wiarygodności badań włączonym próbom klinicznym przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności zgodnie z zasadami EBM przy użyciu skali Jadad. Badanie *Jungers 1987* otrzymały 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, z powodu nie przedstawienia opisu randomizacji oraz braku zaślepienia próby. Badanie *Lindenau 1990* zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad, gdyż dodatkowo nie przedstawiono w nim informacji na temat utraty pacjentów z badania. Autorzy analizy pragną jednak zwrócić uwagę na fakt, że z uwagi na nietypowe interwencje, stanowiące dietę niskobiałkową uzupełnianą bądź nie preparatem dietetycznym, zaślepienie pacjenta byłoby trudne do zrealizowania. Rozpatrując w kontekście nietypowej interwencji wiarygodność włączonych do analizy badań, maksymalna możliwa liczba punktów w skali Jadad powinna wynosić 3 punkty.

#### 9.1.2.2. Opis heterogeniczności klinicznej

Porównując analizowane badania (*Jungers 1987* i *Lindenau 1990*) pod względem populacji pacjentów włączonych do tych prób klinicznych należy zwrócić uwagę przede wszystkim na stopień zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN). W obu badaniach wszyscy pacjenci znajdowali się w zaawansowanym stadium PChN (V stadium). Kryterium włączenia pacjentów w obu próbach klinicznych było osiągnięcie przez pacjenta wartości klirensu kreatyniny (parametr oceniany także do oceny skuteczności terapii) na poziomie <15 ml/min.

Analizowane publikacje w niewielkim stopniu różnią się między sobą pod względem liczby pacjentów uczestniczących w badaniach. W obu próbach klinicznych w każdej z grup znajduje się mniej niż 30 pacjentów. W badaniu *Jungers 1987* do grupy VLPD+KA zakwalifikowano 10 pacjentów, a do grupy LPD 9 pacjentów; w badaniu *Lindenau 1990* do grupy VLPD+KA zakwalifikowano 22 pacjentów, a do grupy LDP 18 pacjentów.



Ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów w badaniu *Lindenau 1990*, nie można ocenić heterogeniczności pod względem cech demograficznych w porównaniu z publikacją *Jungers 1987*.

W analizowanych badaniach zastosowano ten sam schemat dietetyczny polegający na podawaniu diety niskobiałkowej (0,6 g /kg/d) oraz diety ze znacznym ograniczeniem podaży białka (do 0,4 g/kg/d) uzupełnianej keto- i hydroksyanalogami aminokwasów. W badaniu *Jungers 1987* preparat Ketosteril® podawano w dawce 1 tabletki/6 kg/d. W próbie klinicznej *Lindenau 1990* nie zamieszczono informacji na temat dawkowania ketoanalogów i aminokwasów (preparaty Ketosteril® i Ultramin®), stosowano dodatkowo suplementację witaminy D w dawce 20 000-40 000 U/dzień oraz wapń (750 mg) w postaci wodorowęglanu wapnia oraz mleczanu wapnia. Dawkowanie witaminy D oraz podaż energii była podobna w obu grupach.

### 9.1.2.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa opartą o wyniki metaanalizy oszacowane na podstawie danych zaczerpniętych z badań *Jungers 1987* oraz *Lindenau 1990*. Uwzględniono następujące punkty końcowe się: stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie wapnia w surowicy oraz stężenie fosforu w surowicy. Metaanalizę wyników badań *Jungers 1987* i *Lindenau 1990* przeprowadzono dla danych wspólnych punktów końcowych. Wartości powyższych punktów końcowych zostały przedstawione dla podobnych okresów obserwacji: T0 (wejściowe wartości – rozpoczęcie badania) oraz Tk (zakończenie badania), który wynosił od 12 miesięcy (badanie *Lindenau 1990*) do 18 miesięcy (badanie *Jungers 1987*).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla analizowanych punktów końcowych, w postaci wartości średnich wraz z obliczonymi średnimi zmianami stężenia kreatyniny, wapnia oraz fosforu w surowicy względem *baseline* (T0).

**Tabela 82.**  
Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami stężenia kreatyniny, wapnia oraz fosforu w surowicy względem *baseline* (T0) podczas 12-18 miesięcy obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (*Jungers 1987, Lindenau 1990*)

Badanie		<i>Jungers 1987 (IIA)</i>		<i>Lindenau 1990</i>	
Interwencja		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
<b>Stężenie kreatyniny w surowicy</b>					
<b>N</b>		7	7	22	18
<b>Średnie stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]^</b>	<b>T0</b>	8,54 (1,28)	7,60 (1,21)	7,95 (2,23)	6,74 (2,04)
	<b>Tk</b>	10,49 (1,64)	10,78 (1,95)	10,84 (0,37)	8,78 (2,09)
<b>Średnia zmiana stężenia kreatyniny w surowicy dla Tk-T0 (95% CI) [SD]*</b>		1,95 (0,41; 3,49) [1,67]	3,18 (1,48; 4,88) [1,84]	2,89 (1,95; 3,83) [2,13]	2,04 (0,69; 3,39) [2,71]
<b>Stężenie wapnia w surowicy</b>					

Badanie		Jungers 1987 (IIA)		Lindenau 1990	
Interwencja		VLPD+KA	LPD	VLPD+KA	LPD
<b>N</b>		7	8	22	18
Średnie stężenie wapnia w surowicy [mg/dl] <sup>&amp;</sup>	<b>T0</b>	9,06 (0,68)	9,06 (0,64)	9,78 (1,20)	10,10 (0,76)
	<b>Tk</b>	9,90 (1,36)	9,62 (0,68)	10,06 (0,84)	10,50 (0,88)
Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy dla Tk-T0 (95% CI) [SD] <sup>*</sup>		0,84 (-0,29; 1,97) [1,22]	0,56 (-0,09; 1,21) [0,78]	0,28 (-0,33; 0,89) [1,38]	0,4 (-0,14; 0,94) [1,08]
<b>Stężenie fosforu w surowicy</b>					
<b>N</b>		7	8	22	18
Średnie stężenie fosforu w surowicy [mg/dl] <sup>&amp;</sup>	<b>T0</b>	5,08 (0,74)	4,89 (0,87)	5,05 (1,46)	4,37 (0,77)
	<b>Tk</b>	5,02 (1,33)	5,36 (1,18)	4,62 (0,74)	4,74 (1,21)
Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy dla Tk-T0 (95% CI) [SD] <sup>*</sup>		-0,06 (-1,19; 1,07) [1,22]	0,47 (-0,55; 1,49) [1,22]	-0,43 (-1,11; 0,25) [1,54]	0,37 (-0,29; 1,03) [1,33]

<sup>^</sup>przeliczono jednostki z  $\mu\text{mol/l}$  na  $\text{mg/dl}$  w celu możliwości odniesienia wyników do innych włączonych badań

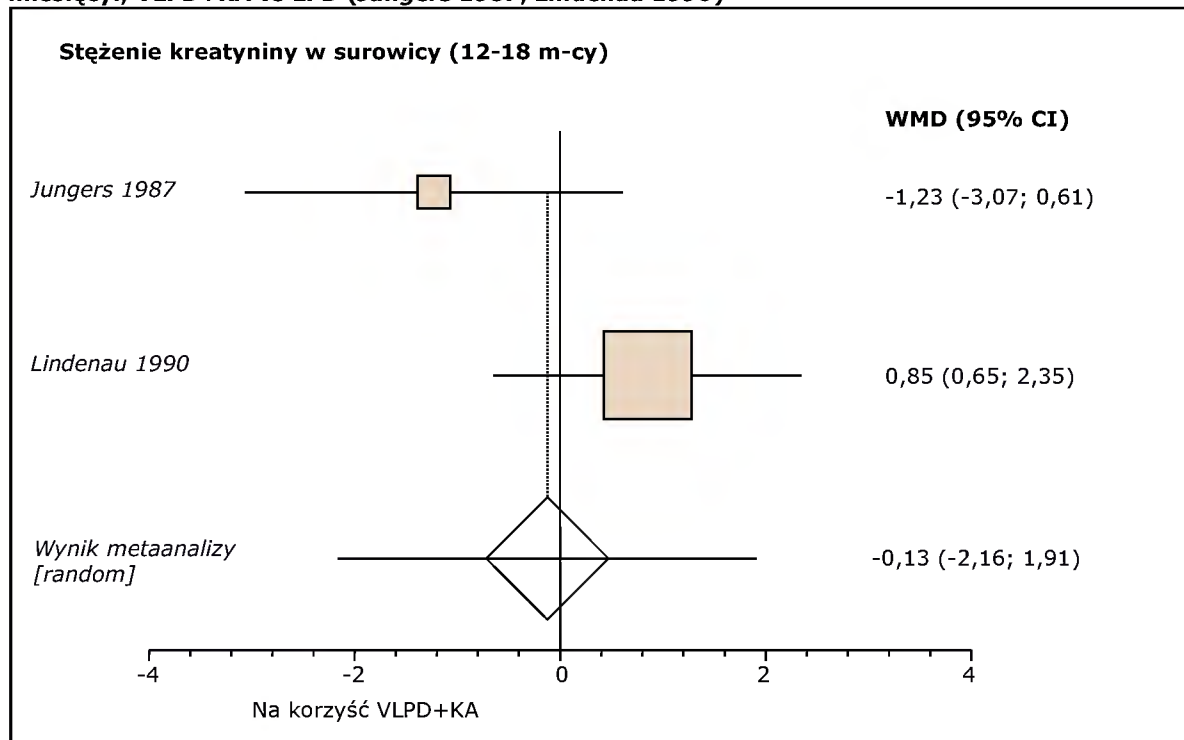
<sup>&</sup>przeliczono jednostki z  $\text{mmol/l}$  na  $\text{mg/dl}$  w celu możliwości odniesienia wyników do innych włączonych badań

<sup>\*</sup>obliczono na podstawie dostępnych danych

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu Jungers 1987 oraz Ketosteril® i Ultramin® - w badaniu Lindenau 1990) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6 /kg/d) z dwóch analizowanych prób (Jungers 1987 oraz Lindenau 1990).

**Wykres 24.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990)**

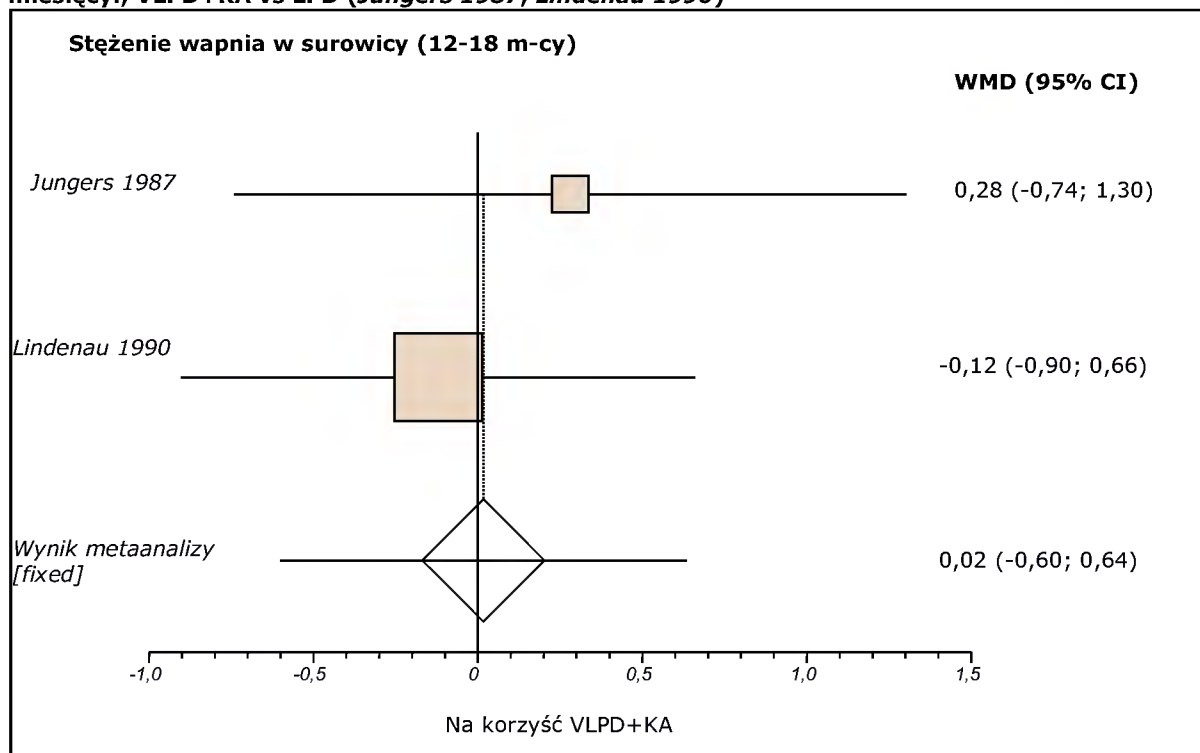


Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi -0,13 (95% CI: -2,16; 1,91). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,9037$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 2,891399$  ( $df = 1$ )  $p = 0,0891$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu Jungers 1987 oraz Ketosteril® i Ultramin® - w badaniu Lindenau 1990) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6 g/kg/d z dwóch analizowanych prób (Jungers 1987 oraz Lindenau 1990).

**Wykres 25.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990)**

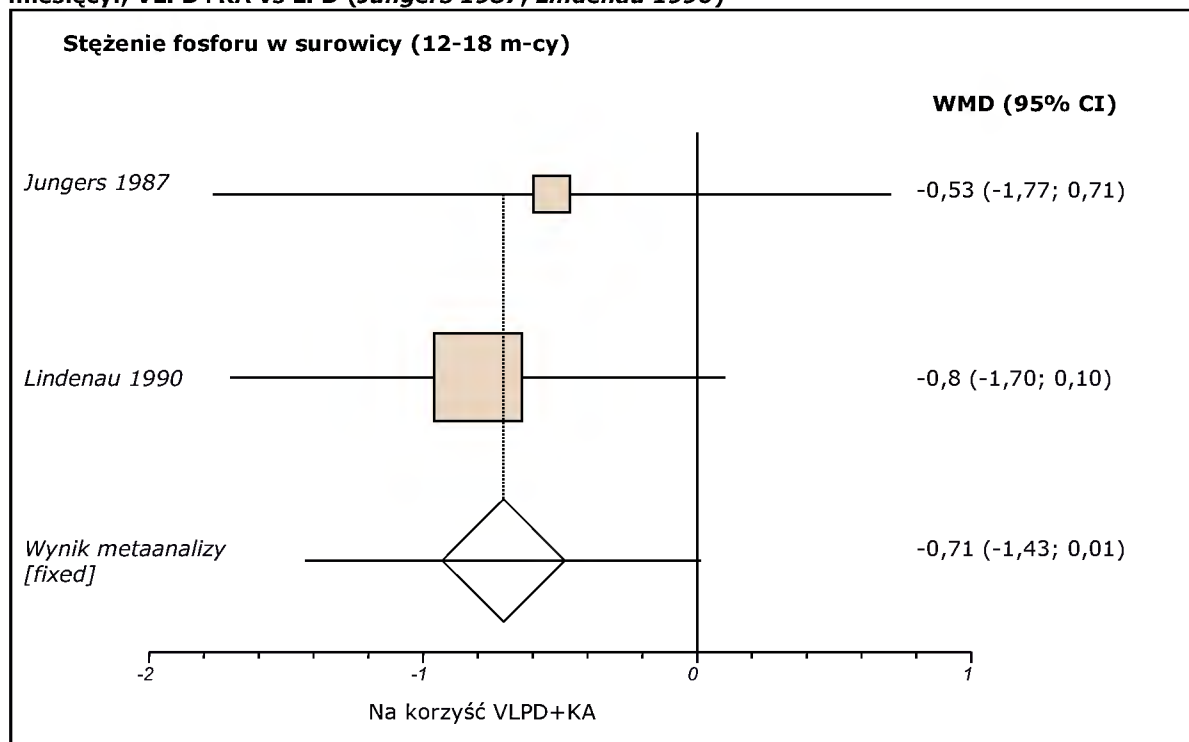


Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia wapnia w surowicy w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,02 (95% CI: -0,60; 0,64). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,9555$ ). Przeprowadzony test: Cochran  $Q = 0,363601$  ( $df = 1$ )  $p = 0,5465$  wykazał heterogeniczność wyników. Nie stwierdzono przyczyn wystąpienia niejednorodności statystycznej otrzymanych wyników.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy dla porównania grupy pacjentów stosujących dietę ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (Ketosteril® - w badaniu Jungers 1987 oraz Ketosteril® i Ultramin® - w badaniu Lindenau 1990) z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową 0,6 g/kg/d z dwóch analizowanych prób (Jungers 1987 oraz Lindenau 1990).

**Wykres 26.**

**Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990)**



Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian (WMD) stężenia fosforu w surowicy w okresie 12-18 miesięcy pomiędzy ramionami terapeutycznymi VLPD+KA vs LPD wynosi 0,71 (95% CI: -1,43; 0,01). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p=0,0547$ ). Wyniki testu na heterogeniczność są następujące: Cochran  $Q = 0,120546$  ( $df = 1$ )  $p = 0,7284$ . Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

## 10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### **Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w IV i V stadium**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono cztery pierwotne, jednoosrodkowe badania kliniczne ( [redacted] *Mircescu 2007*, *Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label*. W badaniach bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 - 0,65 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce

1 tabletki/3,2-5 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,3 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 - 0,65 g/kg/d).

Do analizy włączono łącznie: [redacted] pacjentów po stronie VLPD+KA oraz [redacted] chorych w ramieniu LPD.

Okres leczenia w badaniach [redacted] *Mircescu 2007* wynosił 48 tygodni, natomiast w badaniu *Malvy 1999* rozciągał się od 4 do 37 miesięcy (średnio 18 miesięcy). W przypadku zbieżnych punktów końcowych wykonano metaanalizę wyników powyższych badań. Natomiast oddzielnie analizowano wyniki badania *Feiten 2005*, w którym okres obserwacji wynosił 4 miesiące.

### **Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa**

#### **Progresja PChN i zgon – istotne klinicznie punkty końcowe**

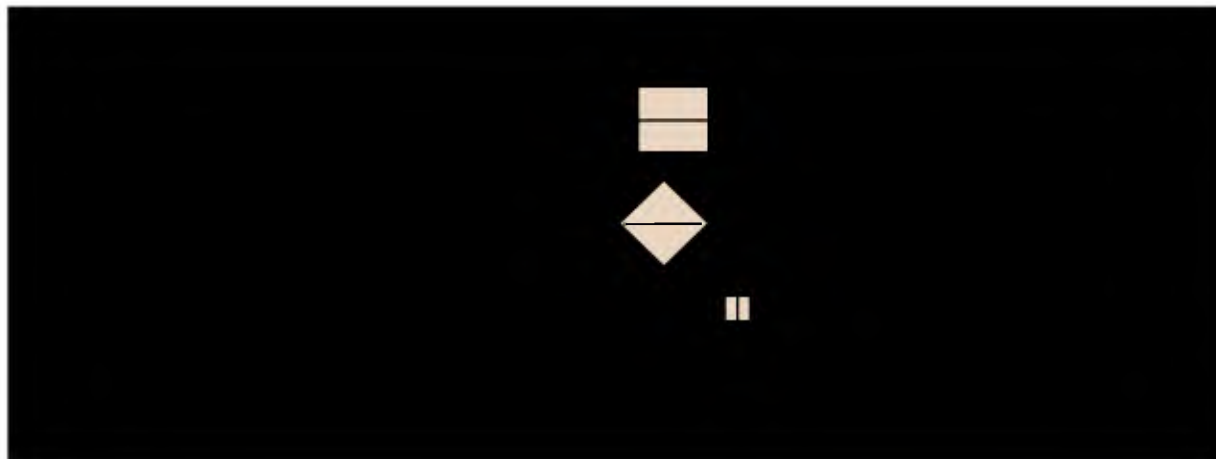
Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ketodiety (VLPD+KA) z konwencjonalną dietą niskobiałkową (LPD) obejmowało analizę pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących: (A) progresji przewlekłej choroby nerek (PChN): [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), czas „przeżycia” nerki, szacunkowy GFR (eGFR)/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy oraz (B) wystąpienia zgonów.

Ocena dychotomicznych parametrów, stanowiących istotne klinicznie punkty końcowe wykazała, iż obliczony iloraz szans zarówno wystąpienia [redacted] [redacted] [redacted] jak i potrzeby rozpoczęcia RRT na podstawie badań

[redacted] *Mircescu 2007* był istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni. Szansy wystąpienia tych punktów końcowych w grupie stosującej ketodiety stanowią odpowiednio [redacted] [redacted] analogicznych szans w grupie kontrolnej (LPD). Obliczone RR dla [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] wykazują istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Więc w grupie VLPD+KA ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych stanowi odpowiednio [redacted] [redacted] tego ryzyka w grupie LPD. Na podstawie obliczonych parametrów NNT, które wyniosły odpowiednio [redacted] [redacted] [redacted] można stwierdzić, że należy leczyć [redacted] [redacted] pacjentów z PChN dietą VLPD+KA zamiast dietą LPD

przez okres 48 tygodni, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia obu ww. punktów końcowych. Uzyskane wyniki potwierdzają kliniczną skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) w ocenie obu powyższych parametrów.

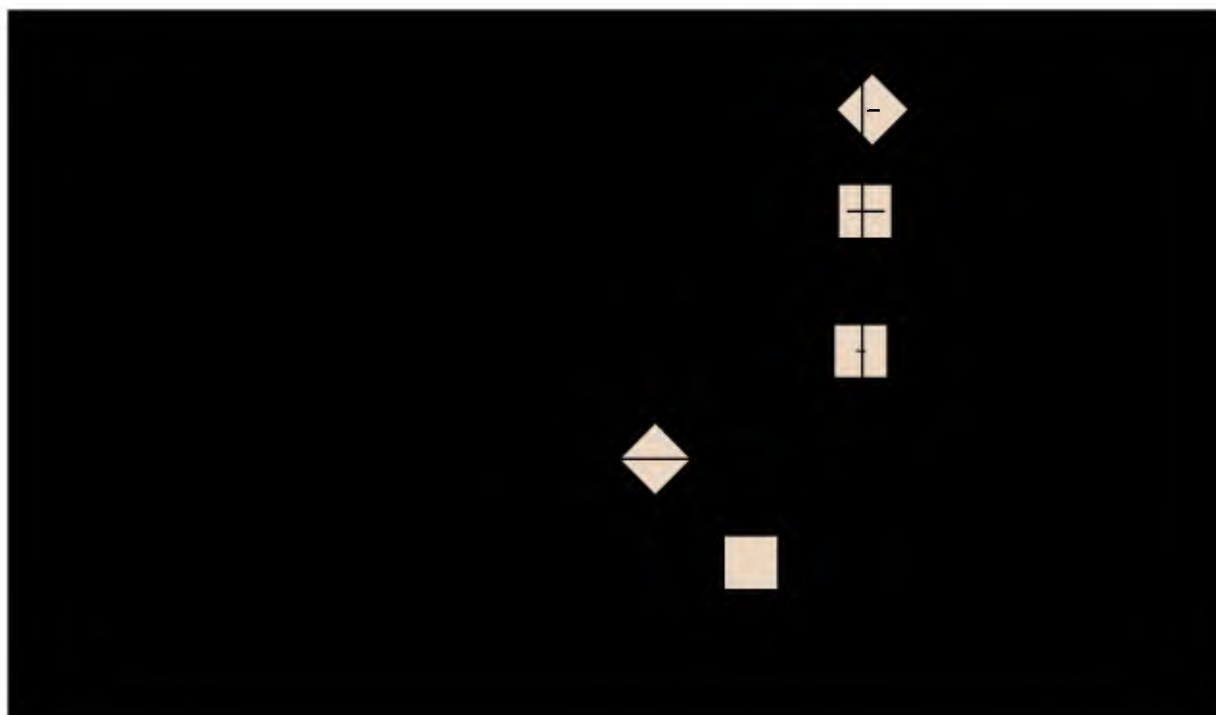
Natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ramionami terapeutycznymi w szansie wystąpienia zgonów w średnim okresie obserwacji wynoszącym ok. 18 miesięcy na podstawie wyników badania *Malvy 1999*.



Analiza progresji PChN obejmująca ocenę parametrów ciągłych wykazała istotność nie tylko statystyczną, ale również kliniczną na korzyść grupy stosującej ketodietę (VLPD+KA) w okresie leczenia co najmniej 12 miesięcy w przypadku szacunkowego GFR oraz stężenia mocznika w surowicy (Mircescu 2007, Malvy 1999). Otrzymane różnice średnich zmian pomiędzy analizowanymi grupami (VLPD+KA vs LPD) dla tych

punktów końcowych wyniosły odpowiednio: [redacted]

Porównywalną skuteczność obu interwencji wykazano odnośnie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym 12 miesięcy oraz pozostałych parametrów ocenianych w krótkim okresie obserwacji (4 miesiące) w badaniu *Feiten 2005*.



Niekompletne dane dotyczące czasu „przeżycia” nerki pozwoliły jedynie stwierdzić, iż obie interwencje dietetyczne opóźniły moment do wprowadzenia

#### Zaburzenia metaboliczne

Dodatkowo w analizie skuteczności i bezpieczeństwa analizowano drugorzędowe punkty końcowe dotyczące zaburzeń metabolicznych i opierające się na ocenie stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu Ca x P oraz aktywności fosfatazy zasadowej w dwóch okresach obserwacji: dłuższym na podstawie prób [REDACTED], [REDACTED], *Mircescu 2007, Malvy 1999* (ok. 12-18 m-cy) oraz krótszym na podstawie badania *Feiten 2005* (4 m-ce).

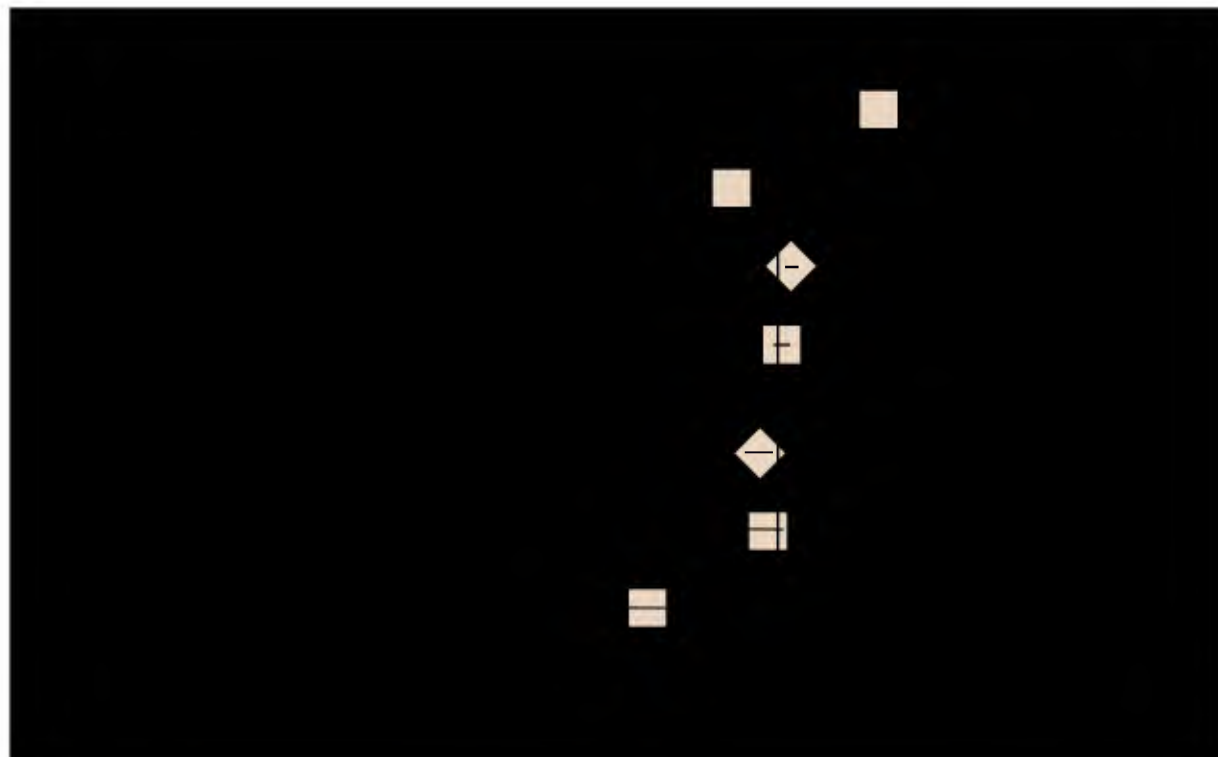
Obliczone różnice średnich zmian pomiędzy grupą pacjentów stosujących ketodietę, a grupą poddanych konwencjonalnej diecie niskobiałkowej wykazały istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) w ocenie wszystkich ww. punktów końcowych w dłuższym okresie obserwacji

terapii nerkozastępczej (wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek), czyli tym samym wydłużyły „przeżycie” nerki.

(od 12 do 18 miesięcy), za wyjątkiem fosfatazy zasadowej, dla której nie odnotowano różnicy średnich zmian między grupami w tym okresie. Obliczone różnice średnich zmian pomiędzy grupami wynosiły odpowiednio [REDACTED]

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

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami terapeutycznymi w ocenie tych punktów końcowych w krótkim okresie obserwacji (4 miesiące). Fakt ten potwierdza opinia eksperta medycznego odnośnie okresu obserwacji, który jest za krótki by uwidocznic efekty zastosowanych interwencji.



#### Wskaźniki antropometryczne

Przeprowadzona analiza wskaźników antropometrycznych obejmowała ocenę takich drugorzędowych punktów końcowych, jak: BMI (wskaźnik masy ciała), masę ciała, TSF (grubość fałdu

skórnego nad mięśniem trójgłowym ramienia), MAMC (obwód środkowej części ramienia), masę tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczową masę ciała

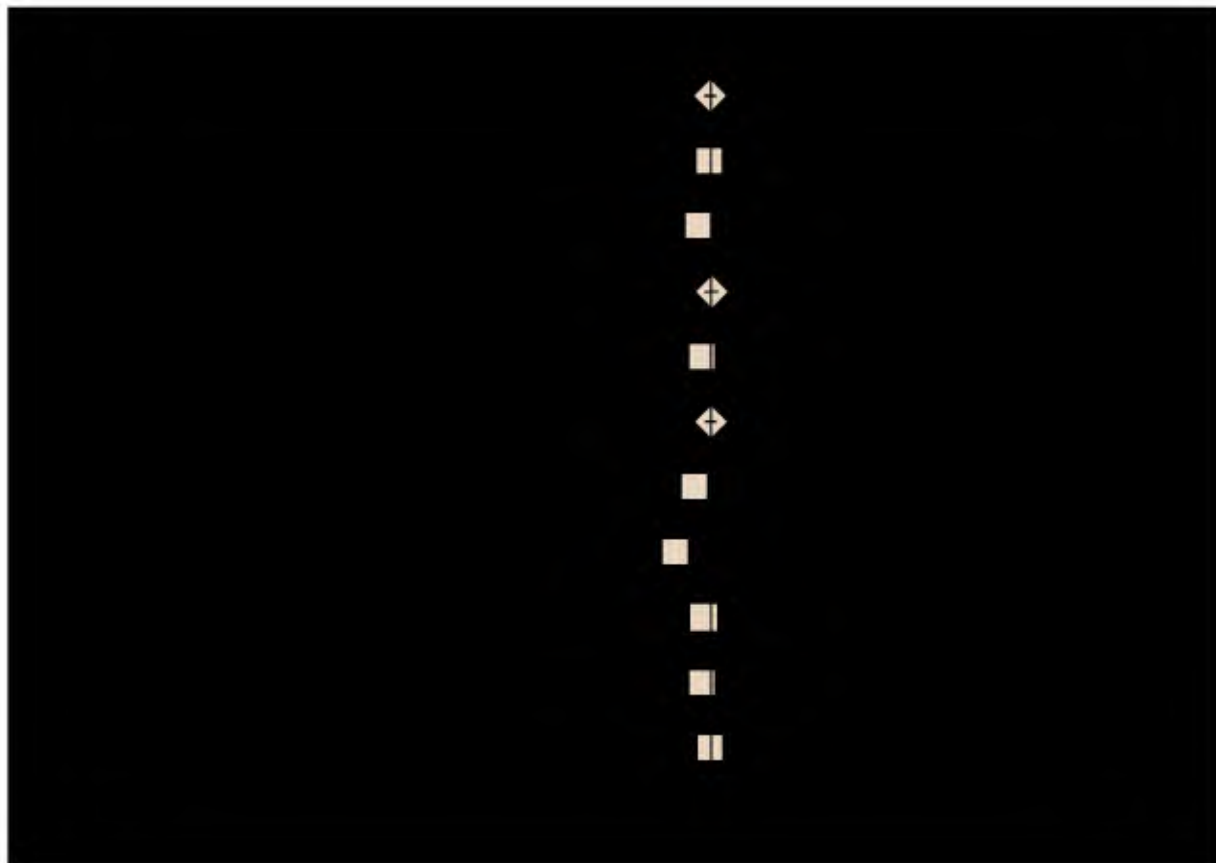


w dłuższym (12-18 m-cy) i krótszym (4 m-ce) okresie obserwacji i leczenia.

Na podstawie badań [redacted] *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999* nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie wszystkich ww. punktów końcowych w okresie leczenia równym od 12 do 18 miesięcy za wyjątkiem jednego punktu końcowego: masy tkanki tłuszczowej. Obliczona różnica średnich zmian tego parametru pomiędzy

grupami VLPD+KA a LPD wynosi -7,5 (95% CI: -13,0; -2,0) i jest znamienna statystycznie na korzyść grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d).

Również dla krótkiego okresu obserwacji analizowanego na podstawie badania *Feiten 2005* nie odnotowano żadnych istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi w ocenie wszystkich ww. wskaźników antropometrycznych.



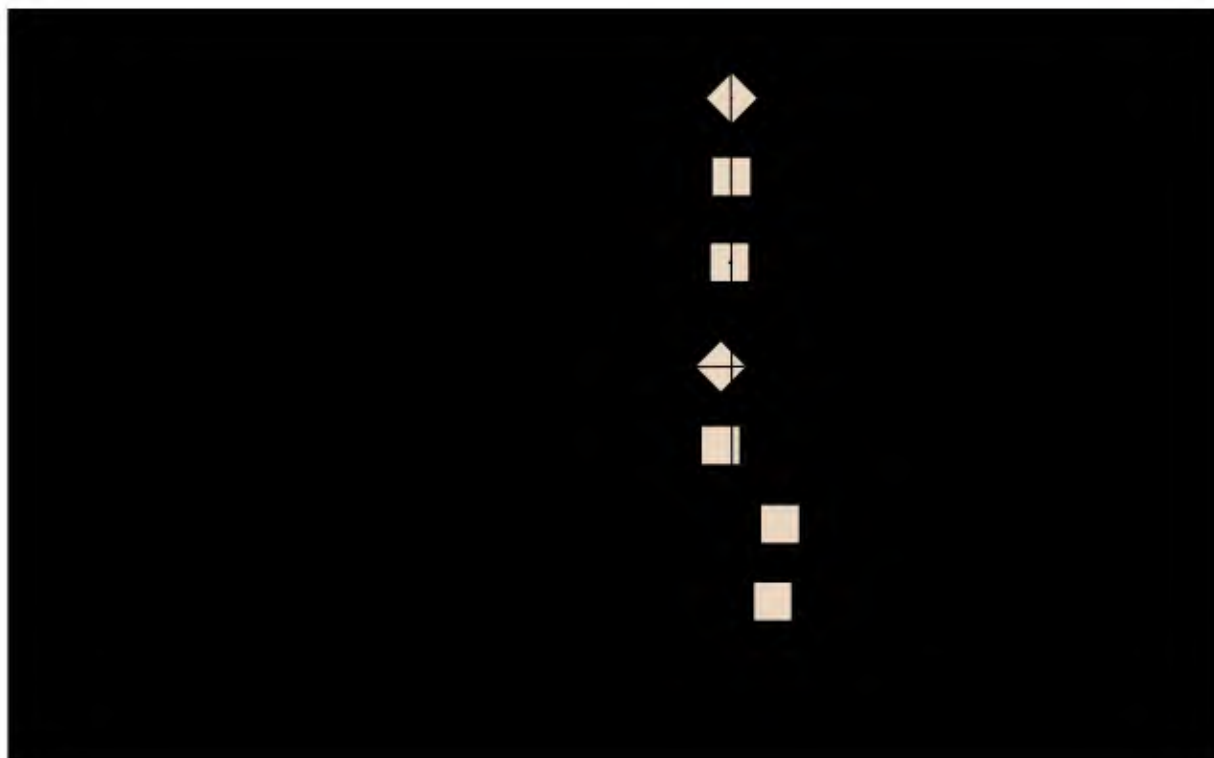
### Wskaźniki biochemiczne

Ocena wskaźników biochemicznych obejmowała następujące punkty końcowe: stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie tri glicerydów oraz stężenie RBP oceniane w krótkim (4 m-ce) i dłuższym (ok. 12-18 m-cy) okresie obserwacji.

Znamienne statystycznie różnice średnich zmian pomiędzy interwencjami uzyskano jedynie w ocenie stężenia albumin w surowicy oraz stężenia białka wiążącego retinol w dłuższym okresie obserwacji ([redacted] *Mircescu 2007* oraz *Malvy 1999*). Obliczona różnica średnich zmian stężenia albumin w surowicy pomiędzy grupami

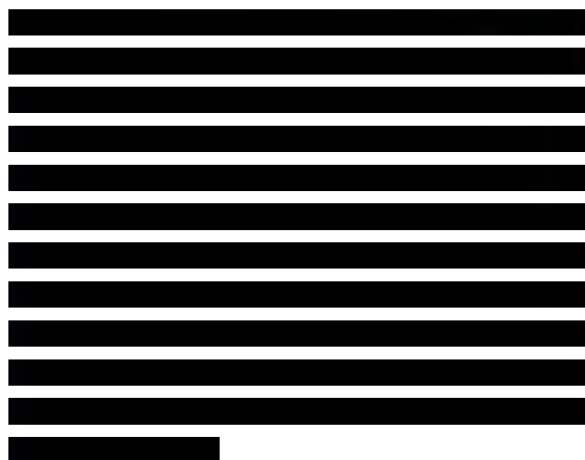
wyniosła [redacted] wykazała znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji [redacted], czyli diety ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,3 g/kg/d uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®). Natomiast różnica średnich zmian stężenia RBP pomiędzy ramionami terapeutycznymi wyniosła -1,00 (95% CI: -1,34; -0,66) i wykazywała znamienność statystyczną na korzyść komparatora, czyli grupy stosującej konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,65 g/kg/d).

W ocenie pozostałych punktów końcowych w obu okresach obserwacji i leczenia nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami.

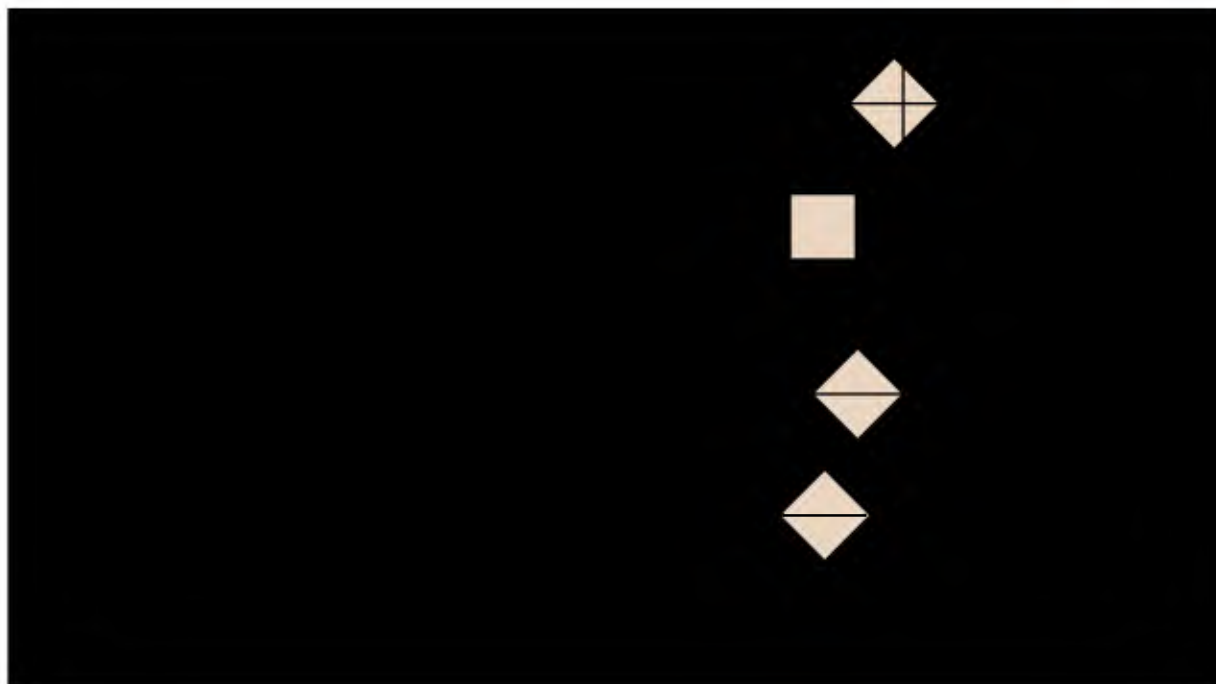


#### **Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), compliance, utrata pacjentów z badania i działania niepożądane**

Zarówno w ocenie prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), jak i *compliance* – oceny pacjentów stosujących się do zalecanej diety, nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi dla okresu obserwacji i leczenia od 12 do średnio 18 miesięcy. Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy również nie wykazał różnic znamienych statystycznie pomiędzy VLPD+KA vs LPD. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność wyników analitycy przeprowadzili analizę wrażliwości wykluczając z metaanalizy badanie *Malvy 1999* (pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą  $GFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), w wyniku której otrzymany iloraz szans utraty pacjentów z badania w okresie 12 miesięcy wykazał istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA): [REDACTED]



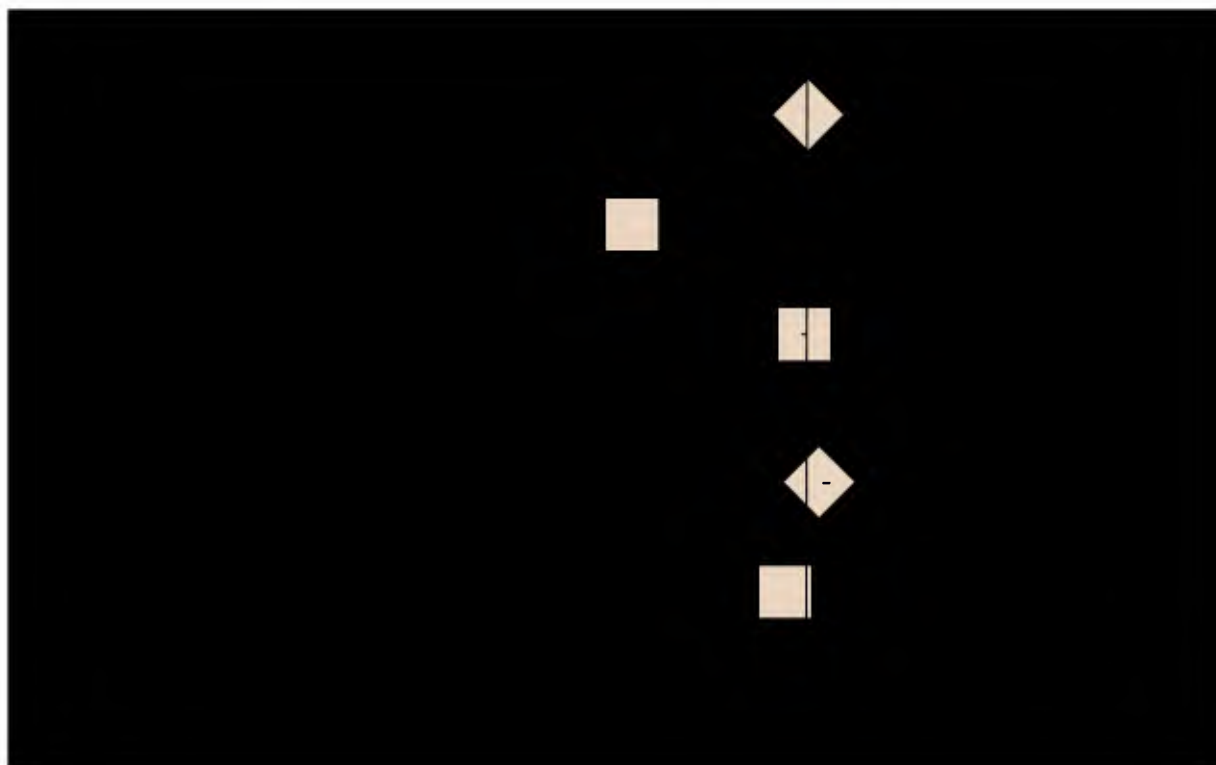
Jedynie na podstawie badania *Mircescu 2007* autorzy przedstawiają informacje odnośnie działań niepożądanych. W badaniu tym nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w okresie do 48 tygodni trwania leczenia.



Compliance oceniano również na podstawie spożycia białka oraz podaży energii u pacjentów z PChN w stadium IV i V w krótkim (4 m-ce) i dłuższym (12 lub 18 m-cy) okresie obserwacji. Otrzymane różnice średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami na podstawie badań *Malvy 1999* oraz *Feiten 2005* wykazały istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (VLPD+KA) i wyniosły

odpowiednio dla 18- i 4-miesięcznego okresu obserwacji: -14,57 (95% CI: -26,09; -3,05) oraz -0,26 (95% CI: -0,44; -0,08). Natomiast istotny klinicznie wynik w ocenie podaży energii otrzymano jedynie dla dłuższego okresu obserwacji (12 m-cy) na podstawie badań [redacted]

*Mircescu 2007* na korzyść analizowanej interwencji [redacted]



## Analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w V stadium

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno jednoosrodkowe pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (podtyp II A) typu *open-label*: Jungers 1987. W badaniu bezpośrednio oceniono efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka do 0,4 g/kg/d (VLPD+KA) w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową z podażą białka 0,6 g/kg/d (LPD) u pacjentów dorosłych w V stadium PChN w okresie przeddializacyjnym.

Ocenianą interwencję (VLPD+KA) stanowił preparat Ketosteril® (podawany doustnie w dawce 1 tabletki/6 kg masy ciała/dobę) stosowany w połączeniu z dietą o ograniczonej podaży białka (0,4 g/kg/d), a komparatorem (LPD) była dieta niskobiałkowa (0,6 g/kg/d).

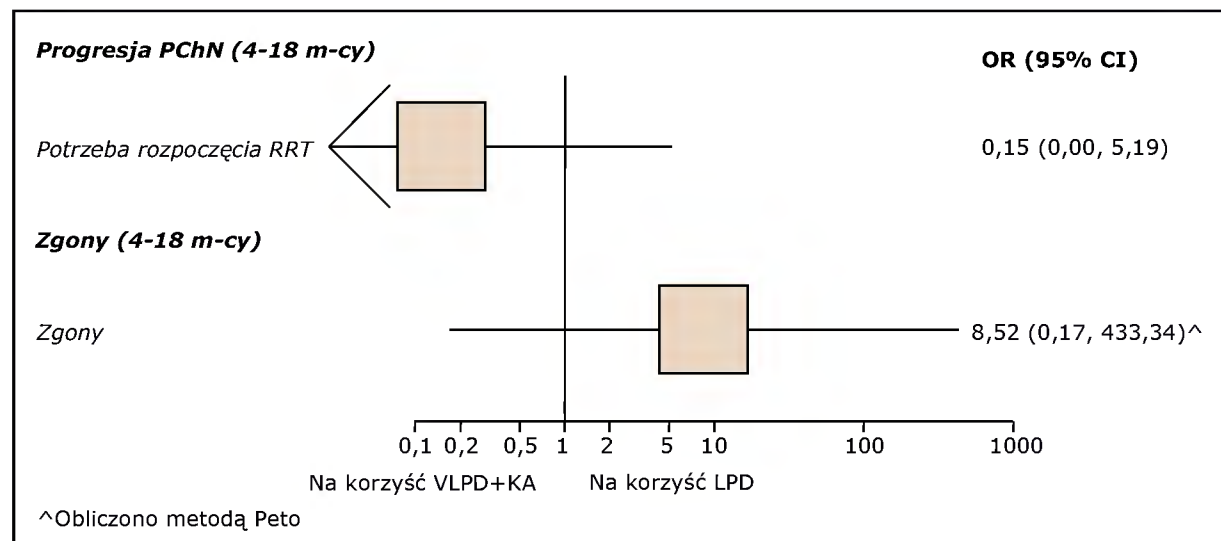
Do analizy włączono 10 pacjentów po stronie VLPD+KA oraz 9 pts w ramieniu LPD. Okres leczenia i obserwacji wynosił od 4 do 18 miesięcy.

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

#### Progresja PChN i zgony – istotne klinicznie punkty końcowe

Porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania diety ze znacznie ograniczoną podażą białka uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) z dietą niskobiałkową (LPD) obejmowało analizę istotnych klinicznie punktów końcowych: progresji PChN (potrzeba rozpoczęcia RRT) oraz zgonów w okresie obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla żadnego z dychotomicznych punktów końcowych. Obliczony i nieistotny statystycznie iloraz szans potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej wyniósł 0,15 (95% CI: 0,00; 5,19), a obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia zgonu wyniósł OR=8,52 (95% CI: 0,17; 433,34).



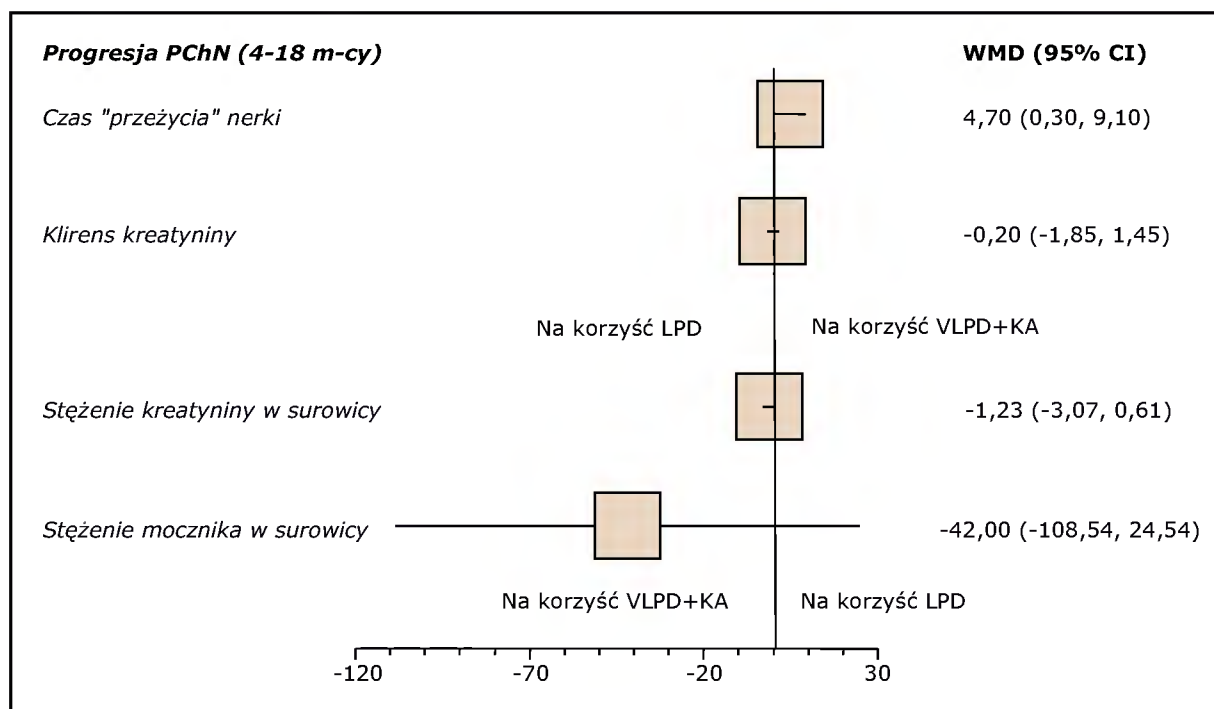
Analiza progresji PChN na podstawie parametrów ciągłych (czas „przeżycia” nerki, klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy oraz stężenie mocznika w surowicy) przeprowadzona dla okresu obserwacji i leczenia od 4 do 18 miesięcy dostarczyła istotnego klinicznie wyniku na korzyść ocenianej

interwencji jedynie odnośnie czasu „przeżycia” nerki. Obliczona różnica średnich zmian tego punktu końcowego wyniosła 4,70 (95% CI: 0,30; 9,10). Wykazano więc, że zastosowanie u pacjentów z PChN w stadium V ketodiety z zastosowaniem preparatu Ketosteril ma istotny wpływ na wydłużenie czasu do

rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD).

istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami terapeutycznymi: VLPD+KA vs LPD.

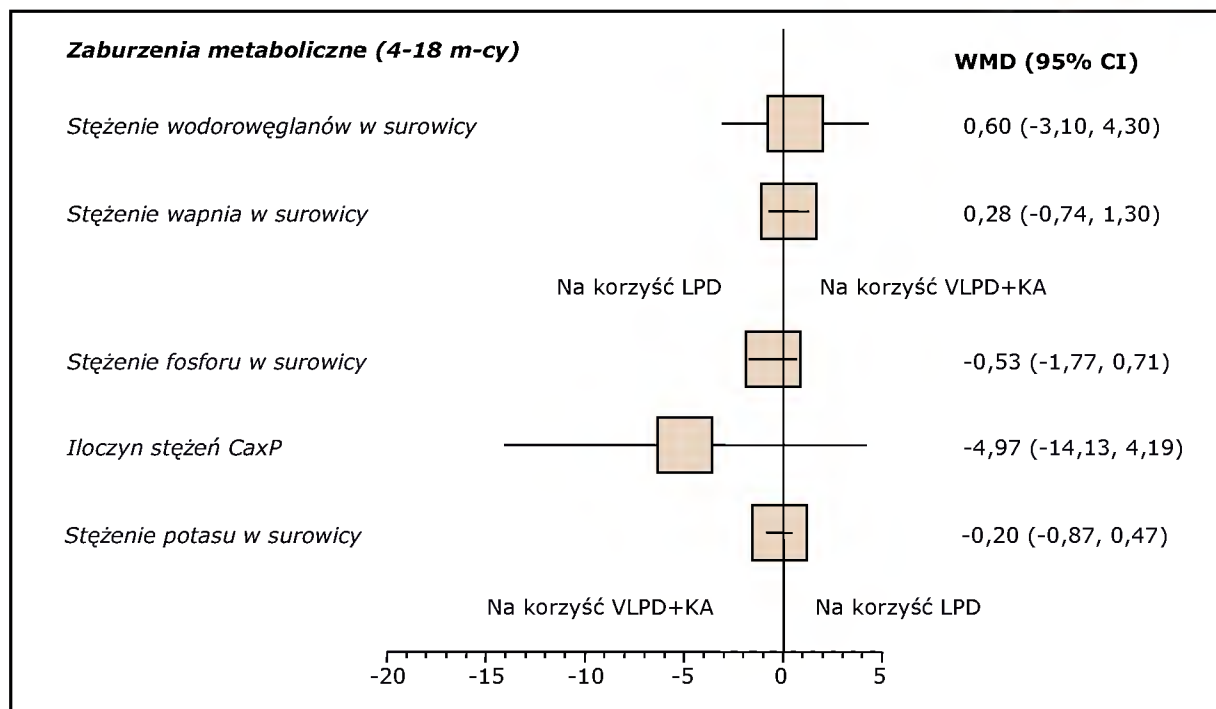
W ocenie pozostałych parametrów ciągłych dotyczących progresji PChN analiza nie wykazała



#### Zaburzenia metaboliczne

Porównanie diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,4 g/kg/d) uzupełnianą ketoanalogami (preparat Ketosteril®) z dietą niskobiałkową o podażą białka 0,6 g/kg/d (LPD) pod względem zaburzeń

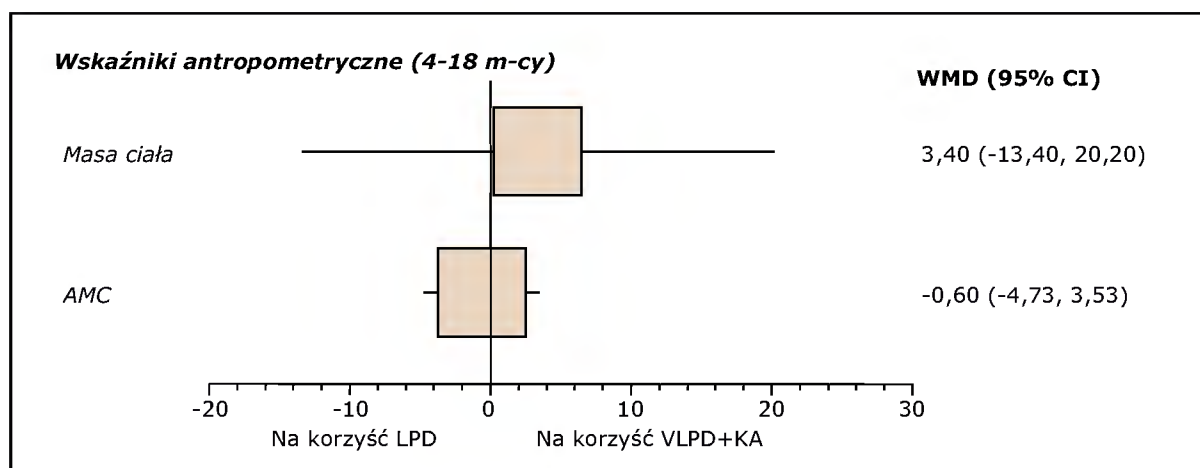
metabolicznych nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenie: stężenia wodorowęglanów w surowicy, stężenia wapnia w surowicy, stężenia fosforu w surowicy, iloczynu stężeń Ca x P oraz stężenia potasu w surowicy.



### Wskaźniki antropometryczne

Oceniane w okresie od 4 do 18 miesięcy na podstawie badania *Jungers 1987* wskaźniki antropometryczne obejmowały dwa punkty końcowe: masę ciała oraz obwód mięśnia ramienia (AMC). Analiza wskaźników antropometrycznych dla porównania grupy pacjentów stosujących ketodietę z pacjentami leczonymi konwencjonalną dietą

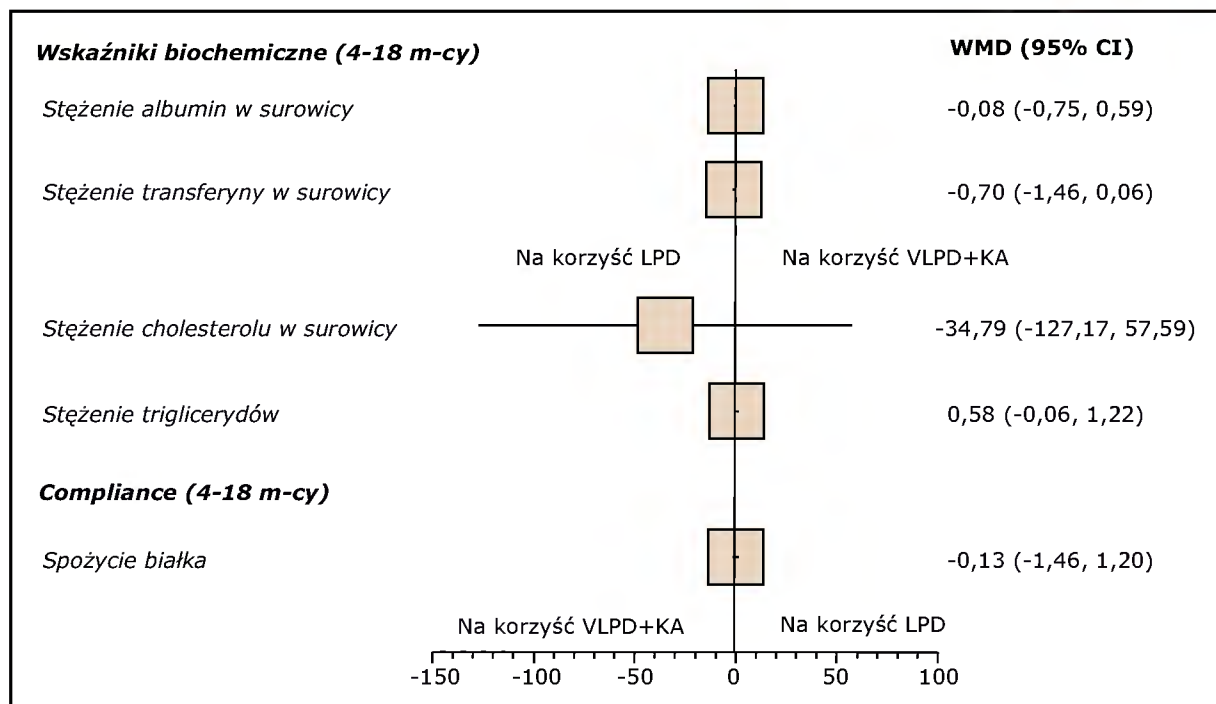
niskobiałkową nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi ramionami terapeutycznymi w danym okresie obserwacji i leczenia. Różnica średnich zmian masy ciała pomiędzy VLPD+KA vs LPD wyniosła 3,40 (95% CI: -13,40; 20,20) natomiast różnica średnich zmian AMC dla tego porównania wyniosła -0,6 (95% CI: -4,73; 3,53).



### Wskaźniki biochemiczne i *compliance* (spożycie białka)

Zarówno w ocenie wskaźników biochemicznych (stężenia albumin w surowicy, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia triglicerydów), jak i w ocenie *compliance* na

podstawie spożycia białka analiza nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami terapeutycznymi w okresie obserwacji od 4 do 18 miesięcy.

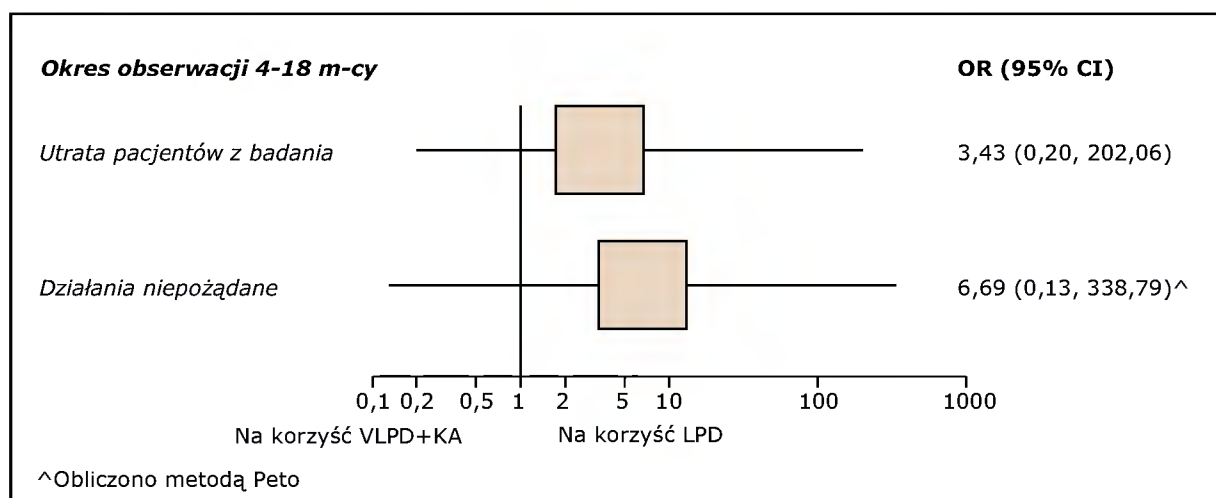


#### Utrata pacjentów z badania i działania niepożądane

Z badania *Jungers 1987* utracono 3 pacjentów w grupie VLPD+KA oraz 1 pacjenta w grupie LPD. Obliczony iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego wynosi 3,43 (95% CI: 0,20; 202,06) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa stosowania ketodiety (dieta o podaży białka 0,4 g/kg/d uzupełniana preparatem Ketosteril®) w porównaniu z dietą o podaży białka 0,6

g/kg/d na podstawie badania *Jungers 1987* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia działań niepożądanych w ocenianym okresie obserwacji i leczenia (OR=6,69 (95% CI: 0,13; 338,79)). Tylko u jednego pacjenta w grupie VLPD+KA wystąpiła hiperkalcemia (jedyne działanie niepożądane wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego), która ustąpiła po przerwaniu stosowania witaminy D.



## 11. WNIOSKI

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest wielobjawowym zespołem chorobowym powstałym w wyniku zmniejszenia ilości czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w miększu nerek, powodujące progresywne zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i stopniowe narastanie zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej i wydalniczej nerek. PChN dzieli się na 5 stadiów. Początkowe stadia PChN mogą przebiegać bezobjawowo lub z objawami niecharakterystycznymi. Stadium V, nazywane jest schyłkową niewydolnością nerek (SNN) lub mocznicą. Na podstawie badania NHANES III oszacowano, że w Polsce prawdopodobnie żyje obecnie 4,24 mln chorych z przewlekłą chorobą nerek (11% populacji), z czego 77 tys. w stadium IV (0,2%) oraz 58 tys. w stadium V (0,15%) PChN (wymagających dializoterapii lub przeszczepu nerki). PChN sprawia wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów, z uwagi na konieczność wprowadzenia leczenia nerkozastępczego w zaawansowanej postaci schorzenia.

Preparat *Ketosteril*® zawiera 5 substytutów aminokwasów egzogennych (ketokwasy, ketoanalogi aminokwasów) oraz 5 aminokwasów egzogennych i jest stosowany wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (do co najmniej 0,4 g/kg/d) - VLPD+KA, ang. *very low protein diet + ketoanalogues*). Zastosowanie ketodiety wiąże się ze zmniejszeniem podaży azotu przy jednoczesnym uniknięciu niedożywienia, obniżeniem stężenia fosforu, zmniejszeniem kwasicy metabolicznej, hiperkalemii oraz spowolnieniem progresji przewlekłej choroby nerek, co istotnie wpływa na polepszenie jakości życia pacjentów z PChN w stadium IV lub V.

W 2004 r. leczenie zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek z zastosowaniem ketoanalogów w postaci preparatu *Ketosteril*® finansowane było w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach programu zdrowotnego. Z katalogu przewidzianego na rok 2005 procedurę tę wycofano całkowicie ze świadczeń gwarantowanych w ramach programu zdrowotnego, tłumacząc to posunięcie niewielką liczbą danych klinicznych, świadczących o bezpośrednim wpływie diety niskobiałkowej z dodatkiem ketoanalogów na długość życia chorych lub na przedłużenie okresu nie wymagającego dializy u osób z zaawansowaną niewydolnością nerek. Dane z „*Informatora o lekach*” zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia (dane z dnia 27.08.2012 r.), *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* oraz *Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych* wskazują, że obecnie nie ma w Polsce preparatu ketoanalogów aminokwasów, który byłby objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Jedynym zarejestrowanym w Polsce preparatem ketoanalogów aminokwasów jest *Ketosteril*®. Technologia opcjonalna w postaci postępowania terapeutycznego opartego o dietę niskobiałkową nie jest finansowana ze środków publicznych.

Populację korzystającą z terapii preparatem *Ketosteril*® stosowanym łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w ramach programu zdrowotnego dotyczącego leczenia nerek ketoanalogami aminokwasów, stanowiliby dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT),



stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d (GFR metodą MDRD lub klirens kreatyniny  $<30$  ml/min., nPCR  $\leq 0,6$ g/kg/24 h). Spodziewana jest duża korzyść zdrowotna zarówno u kobiet jak i mężczyzn, szczególnie w postaci spowolnienia progresji PChN, a tym samym wydłużenia czasu do wprowadzenia terapii nerkozastępczej (dializy bądź przeszczepu nerek, które wymagają dużych nakładów finansowych). W związku z wzrostem liczby chorych wymagających dializ i ograniczoną liczbą stanowisk dializacyjnych, co wpływa na wzrost liczby przedwczesnych zgonów, jedynym etycznym i zasadnym ekonomicznie rozwiązaniem może być finansowanie ze środków publicznych ketodiety z zastosowaniem preparatu Ketosteril® w ramach omawianego programu zdrowotnego. Dzięki, ocenianej terapii możliwe jest utrzymanie chorych w dobrym stanie odżywienia, co również wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia nerki, które jest najlepszą i zarazem najtańszą formą RRT.

### 11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie preparatu Ketosteril® w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 - 0,4 g/kg/d) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V i przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego jest terapią o lepszej skuteczności i profilu bezpieczeństwa w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej (0,6 - 0,65 g/kg/d).

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych odnaleziono łącznie 5 badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. Eksperymenty [redacted] *Mircescu 2007*, *Feiten 2005*, *Malvy 1999* były przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V, natomiast próba kliniczna *Jungers 1987* dotyczyła pacjentów jedynie z zaawansowaną PChN (w stadium V). Z uwagi na możliwość wyodrębnienia wyników w populacji z zaawansowaną postacią choroby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dwie analizy efektywności klinicznej w osobnych rozdziałach dla dwóch populacji pacjentów.

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej można wnioskować, iż ketodieta z zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril® jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w okresie obserwacji i leczenia od 12 do średnio 18 miesięcy u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT). Ocena istotnych klinicznie punktów końcowych dotyczących progresji PChN tj. [redacted] potrzeba rozpoczęcia RRT, [redacted], wykazała nie tylko statystycznie, ale również klinicznie istotne różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) dla tego okresu obserwacji i leczenia. [redacted]

[redacted] Również w ocenie drugorzędowych punktów końcowych takich, jak stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, stężenie albumin w surowicy, oraz spożycie białka

i podaż energii uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji (VLPD+KA) potwierdzające wyższą skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej terapii w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD).

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ketodiety i LPD wykazano na podstawie oceny BMI, masy ciała, TSF, MAMC, beztłuszczowej masy ciała, fosfatazy zasadowej, stężenia transferyny w surowicy, stężenia cholesterolu w surowicy, stężenia tri glicerydów oraz w ocenie prawidłowego stanu odżywienia (A wg SGA), *compliance* – oceny pacjentów stosujących się do zalecanej diety i utraty pacjentów z badania. Jedynymi punktami końcowymi, w przypadku których wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść konwencjonalnej diety niskobiałkowej (LPD) była masa tkanki tłuszczowej oraz stężenie RBP oceniane w okresie obserwacji wynoszącym średnio 18 miesięcy.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w okresie do 48 tygodni leczenia, co świadczy o bezpieczeństwie i wysokiej tolerancji ocenianej ketodiety przez pacjentów z PChN w stadium IV i V.

Zarówno analiza wyników dla krótkiego okresu obserwacji (4 miesiące), jak i w populacji pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium V) dla dłuższego okresu wykazały porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji (VLPD+KA vs LPD). Wyjątek stanowił parametr dotyczący *compliance* (spożycie białka) oceniany w okresie 4 miesięcy, dla którego wykazano istotność statystyczną na korzyść ketodiety (VLPD+KA). W opinii eksperta medycznego okres obserwacji równy 4 miesiące może być za krótki by uwidocznić efekty zastosowanych interwencji.

Na uwagę zasługuje także fakt, iż terapia ketodietą z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z PChN w stadium V ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD). Różnica średnich zmian czasu „przeżycia” nerki wyniosła 4,7 miesiąca (95% CI: 0,3; 9,1)). Wynik ten przekłada się na polepszenie jakości życia pacjentów z zaawansowaną postacią przewlekłej choroby nerek, co ma szczególnie ważne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

Podsumowując, przeprowadzona analiza w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V wykazała wyższą skuteczność diety ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3 g/kg/d) uzupełnianą preparatem Ketosteril® w porównaniu z konwencjonalną dietą niskobiałkową (0,6-0,65 g/kg/d) dla okresu obserwacji i leczenia od ok.12 do średnio 18 miesięcy (kliniczna istotność wyników na korzyść ocenianej interwencji dla wystąpienia SNN lub 50% redukcji eGFR, potrzeby rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, eGFR oraz stężenia mocznika w surowicy).

Wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa obu zastosowanych diet: uzupełnianej i nieuzupełnianej ketoanalogami (Ketosteril®) na podstawie braku różnic statystycznie znamiennej w ocenie wystąpienia zgonów oraz większości parametrów drugorzędowych w dłuższym okresie obserwacji.

Porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo uzyskano również w analizie efektywności klinicznej VLPD+KA vs LPD w populacji pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (stadium V) w okresie obserwacji i leczenia wynoszącym od 4 do 18 miesięcy. Dodatkowo wykazano, iż oceniana terapia z zastosowaniem preparatu Ketosteril® u pacjentów z zaawansowaną PChN ma klinicznie istotny wpływ na wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializy (wydłużenie „przeżycia” nerki) w porównaniu z grupą stosującą konwencjonalną dietę niskobiałkową (LPD).

## 11.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że Ketosteril® podawany doustnie w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka jest terapią bezpieczną i bardzo dobrze tolerowaną w populacji pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR <30 ml/min), a częstość pojawiających się działań niepożądanych, które zwykle mają łagodny przebieg i są przemijające, za znikomą

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Ketosteril® jedynym działaniem, jakie może się rozwinąć w trakcie stosowania tego preparatu jest hiperkalcemia, co wskazuje na dobry profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki odnalezionych 5 badań (*Aparicio 2000, Meisinger 1987, Baillet 2001, Kampf 1980, Prakash 2004*) nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej, nieadekwatny komparator lub nieadekwatna populacja) i analizujących bezpieczeństwo stosowania preparatu Ketosteril® podawanego wraz z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV i V (GFR <30 ml/min) potwierdziły, iż oceniana interwencja jest dobrze tolerowana. Nie odnotowano przypadków hiperkalcemii czy niedożywienia związanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka w krótkim i długim okresie obserwacji, co potwierdza, iż analizowana terapia jest bezpieczna.

## 11.3. Wnioski z analizy wrażliwości

Celem analizy wrażliwości przeprowadzonej w niniejszym przeglądzie było dodatkowe uwzględnienie wyników prób klinicznych, w których ocenianą interwencją były inne niż Ketosteril® preparaty keto analogów (Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®). W analizie wrażliwości uwzględniono łącznie 7 badań: 5 publikacji dla populacji pacjentów w stadium IV lub V PChN ([REDACTED] *Mircescu 2007, Malvy 1999* – włączonych do analizy głównej oraz *MDRDS Study B, Di Iorio 2003*) oraz 2 publikacji dla populacji pacjentów w stadium V PChN

(Jungers 1987 – włączonej do analizy głównej oraz Lindenau 1990). Wyniki dla odnalezionych badań poddano metaanalizie.

Przeprowadzone analizy efektywności klinicznej preparatów ketoanalogów (Ketosteril®, Alfa Kappa®, preparat Ross Laboratories, Ultramin®) w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (VLPD+KA) w porównaniu z dietą niskobiałkową (LPD) potwierdziły znamienne statystycznie korzyść kliniczną związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: eGFR, stężenie mocznika w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, stężenie albumin w surowicy u pacjentów w stadium IV lub V PChN, oraz wynik bliski istotności statystycznej ( $p=0,0547$ ) dla punktu końcowego stężenie fosforu w surowicy u pacjentów w stadium V PChN.

Zastosowanie różnych preparatów ketoanalogów w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN (IV lub V) korzystnie wpływa na poziom klinicznie istotnego punktu końcowego, tj. szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) poprzez znamienne statystycznie spowolnienie spadku wartości tego parametru świadczącego o spowolnieniu postępu choroby.

Znamienne klinicznie jest także obniżanie stężenia mocznika w surowicy oraz wzrost poziomu albumin w surowicy w grupie pacjentów stosujących VLPD+KA, co może świadczyć o poprawie metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadiach IV-V, którzy nie kwalifikują się do leczenia nerkozastępczego.

Podsumowując, ketodieta z zastosowaniem różnych preparatów zawierających ketoanalogi aminokwasów w połączeniu ze znacznie ograniczoną podażą białka jest bardziej skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w porównaniu do konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów w IV lub V stadium PChN, i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej.

## 12. OGRANICZENIA

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi przeglądów systematycznych w ocenie ograniczeń należy uwzględnić cechy samej analizy, jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [1] analizowaną populację mają stanowić dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT). Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku [2].

Wyżej wymieniona populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego „[REDACTED]” dorośli pacjenci w IV lub V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (w tym brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, stosujący jednocześnie dietę z ograniczeniem podaży białka do 40 g/d ( $GFR$  metodą MDRD lub klirens kreatyniny  $< 30 \text{ ml/min.}$ ,  $nPCR \leq 0,6 \text{ g/kg/24 h}$ ) [3].

Z niniejszego przeglądu systematycznego wykluczono zatem te badania, w których oceniano pacjentów: poniżej 18 r.ż. (pacjenci pediatryczni), z PChN w stadium I, II i III ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz poddanych lub ze wskazaniem do terapii nerkozastępczej (dializa).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril® [2], jeżeli lekarz nie zaleci inaczej dawkowanie terapii w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek głównie w stadium IV i V wynosi: 4 do 8 tabletek połykanych w całości trzy razy dziennie w czasie posiłków (dla pacjentów dorosłych o masie ciała 70 kg). Choć zgodnie ze wskazaniem, Ketosteril® stosuje się dopóki współczynnik filtracji kłębuszkowej utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min, a pacjent przestrzega ograniczeń białkowych  $\leq 40 \text{ g/dobę}$ , zarówno w programie terapeutycznym, jak i niniejszym przeglądzie sprecyzowano  $GFR$  zgodnie z klasyfikacją zaawansowania choroby (stadium IV i V obejmujące pacjentów z  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Wszystkie próby kliniczne, które oceniały ketodietę w dawce innej niż określonej w ChPL zostały wykluczone z niniejszej analizy. Warto jednak wspomnieć, iż nieznaczne różnice w dawkowaniu analizowanego preparatu występowały pomiędzy badaniami, i choć wszystkie dawki były zgodne z określonym w ChPL dawkowaniem, mogły mieć wpływ na heterogeniczność wyników.

Innymi kryteriami wyłączenia badań z analizy były: nieadekwatna interwencja (inny preparat zawierający keto analogi, np. Alfa-Kappa, Ross Laboratories), nieadekwatna grupa kontrolna (np. LPD+EEA), nieadekwatny okres obserwacji ( $< 3$  miesiące), inne niż RCT badania lub przeprowadzane w schemacie *crossover*, nieadekwatne punkty końcowe oceniane w badaniu, opracowania wtórne oraz publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów.

██████████ z uwagi na brak dostępności innych preparatów leczniczych w Polsce istniejącą praktyką i odpowiednim komparatorem dla preparatu Ketosteril® stosowanym jako suplement diety ze znacznie ograniczoną podażą białek – VLPD+KA (0,3-0,4 g/kg/d) jest dieta niskobiałkowa - LPD (0,6-0,65 g/kg/d). Minimalny okres obserwacji powinien wynosić 12 miesięcy w celu odniesienia wyników na populację generalną, jednak z uwagi na trudność przeprowadzenia takiego badania na populacji pacjentów z zaawansowaną PChN i utrzymania *compliance* przez tak długi okres czasu oraz ze względu na małą liczbę badań stanowiących małe próby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić także analizę danych dla 4-miesięcznego okresu obserwacji.

Autorzy analizy na etapie wyszukiwania badań zastosowali ograniczenie dotyczące jedynie jednostki chorobowej z uwagi na dużą liczbę rekordów. Do analizy włączono wyłącznie publikacje medyczne w języku polskim, angielskim, niemieckim oraz francuskim (zgodnie z wytycznymi AOTM). Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Należy podkreślić również fakt, iż autorzy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. W przeglądzie uwzględniono natomiast wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy oraz jeszcze nieopublikowane najaktualniejsze badanie, nadesłane przez Firmę Zlecającą w postaci doniesień konferencyjnych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego między 13-07-2012 r. a 18-07-2012 r. wyodrębniono 5 badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej. Cztery eksperymenty były przeprowadzone w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V, natomiast jedna próba kliniczna dotyczyła pacjentów jedynie z zaawansowaną PChN (w stadium V). Z uwagi na możliwość wyodrębnienia wyników w populacji z zaawansowaną postacią choroby, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dwie analizy efektywności klinicznej w osobnych rozdziałach dla dwóch populacji pacjentów.

Między badaniami odnotowano nieznaczne różnice dotyczące okresu obserwacji. Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego w analizie skuteczności i bezpieczeństwa zdecydowali się na przeprowadzenie osobnej agregacji danych dla krótkiego okresu obserwacji równego 4 miesiące oraz osobnej analizy statystycznej dla dłuższego okresu obserwacji: od ok. 12 miesięcy do średnio 18 miesięcy (4 - 37 miesięcy). ██████████  
██████████  
██████████

Niektóre działania niepożądane mogą ujawnić się po dłuższym okresie obserwacji. Istnieje zatem konieczność uzupełnienia danych dotyczących profilu bezpieczeństwa o próby kliniczne z dłuższym horyzoncie czasowym. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono poza badaniami RCT, również badania nierandomizowane z grupą kontrolną oraz obserwacyjne IV fazy (efektywność praktyczna) uwzględniające najczęściej tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz

populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

W przypadku niniejszego opracowania, celem zmniejszenia heterogeniczności między poszczególnymi eksperymentami, metaanalizy przeprowadzane zostały z uwzględnieniem okresów obserwacji. Wyniki obarczone najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia błędów, a przez to najbardziej miarodajne pochodzą z badań o zbliżonym okresie obserwacji oraz podobnych kryteriach włączenia pacjentów.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej preparatu Ketosteril® stosowanego w połączeniu z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka (0,3-0,4 g/kg/d) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN w stadium IV i V (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego. Populacja pacjentów włączonych do analizy jest zgodna z populacją docelową określoną w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril®. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania ketodiety był zgodny z założeniami analizy. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator. Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

## 12.1. Ograniczenia wyników

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [4] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Na stronach agencji EMA (*European Medicines Agency*) [5] nie odnaleziono informacji odnośnie rekomendowanych w ocenie efektywności interwencji punktów końcowych w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V.

W badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek, najczęściej dokonuje się pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy i/lub współczynnika filtracji kłębuszkowej GFR [6, 7].

Po konsultacji z ekspertem medycznym oraz przeszukaniu literatury pogładowej autorzy niniejszego opracowania oparli analizę o następujące punkty końcowe: pierwszorzędowe: (A) progresja PChN ( [REDACTED] ), potrzeba rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy); (B) zgony; oraz drugorzędowe: (a) zaburzenia metaboliczne (stężenie wodorowęglanów w surowicy, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforu w surowicy, iloczyn stężeń Ca x P, fosfataza zasadowa, stężenie potasu w surowicy); (b) wskaźniki antropometryczne (wskaźnik masy ciała (BMI), masa ciała, grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniami trójgłowym ramienia (TSF), obwód środkowej części/mięśni ramienia (MAMC/AMC), masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała); (c) wskaźniki biochemiczne (stężenie albumin w surowicy, stężenie transferyny w surowicy, stężenie cholesterolu w surowicy, stężenie triglicerydów, stężenie RBP); (d) prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA); (e) *compliance* (pacjenci stosujący się do zalecanej diety, spożycie białka, podaż energii); (f) utrata pacjentów z badania; (g) działania niepożądane. Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinie ekspertów medycznych z dziedziny nefrologii oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Ze względu na fakt, iż część pierwszorzędowych analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych (eGFR/klirens kreatyniny, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy) jest surogatami, przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań potwierdzających ich związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

Współzależność między przesączaniem kłębuszkowym, śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych i wiekiem przeanalizowano i wykazano w kilku badaniach, w tym w badaniu NHANES [8]. Powikłania związane ze zmniejszeniem wartości GFR, które pociąga za sobą zwiększone ryzyko innych następstw i zgonu wymuszają wprowadzenie leczenia nerkozastępczego [9]. Obecnie stosowane zalecenia dotyczące kwalifikacji do leczenia dializami są oparte na wartości eGFR (obecnie przyjmuje się wartość <15 ml/min dla chorych z PChN bez cukrzycy i <20 ml/min dla pacjentów z cukrzycową chorobą nerek) [10]. Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *Brunori 2007*, progiem do rozpoczęcia dializy jest spadek GFR poniżej 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (czyli 9-14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> klirensu kreatyniny). Próg ten może być obniżony do minimalnej wartości 6 ml/min jeśli u pacjenta stan odżywienia oceniono na dobry, nadciśnienie jest kontrolowane i brak klinicznych objawów mocznicy. Wykazano zatem związek GFR i klirensu kreatyniny z twardym punktem końcowym istotnym z punktu widzenia pacjenta [11].

Oznaczanie stężenia mocznika w surowicy jako parametru określającego czynność nerek (przesączanie kłębuszkowe) jest bardziej zawodne niż oznaczanie kreatyninemii, ponieważ zależy ono bardziej od diety, a ponadto mocznik nie tylko przesącza się w kłębuszku, ale również jest wydzielany przez cewki nerkowe. Znajomość wyników badania stężenia mocznika w surowicy jest natomiast niezmiernie przydatna u chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek (stadium IV-V PChN) [12]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego, popartą odnalezionymi danymi



literaturowymi, stężenie mocznika jest wskaźnikiem toksemii mocznicowej i śmiertelności. Zatem związek tego parametru z twardymi punktami końcowymi jest niezaprzeczalny [13, 14].

Oznaczanie poziomu kreatyniny w surowicy przydatne jest w ocenie stopnia pogorszenia się czynności wydalniczej nerek. Kreatyninemia występuje w momencie, kiedy nieczynna jest około połowa mięśnia nerkowego. Ważne jest jednoczesne monitorowanie poziomu klirensu kreatyniny lub szacowanie eGFR, szczególnie u osób starszych, z małą masą mięśniową lub wyniszczonych, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest niewysokie, natomiast czynność wydalnicza może być znacznie upośledzona [12]. Stężenie kreatyniny w surowicy  $>1,5$  mg/dl (u kobiet  $>1,2$  mg/dl) zawsze świadczy o uszkodzeniu nerek [9].

Dodatkowo wśród pacjentów przeddializacyjnych, w IV-V stadium PChN istotne jest przeprowadzanie oceny stanu odżywienia. Najkrótszym okresem, w którym oceniamy efekt interwencji żywieniowej jest czas 3 miesięcy [15, 16].

Zdaniem autorów przeglądu w analizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania VLPD+KA vs LPD (*Feiten 2005 oraz Malvy 1999*) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana, za wyjątkiem oceny: stężenia albuminy, stężenia wodorowęglanów, stężenia wapnia i fosforu, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz spożycia białka w badaniu *Feiten 2005*. Zachowanie analizy ITT sprawia, iż przeprowadzona analiza charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (zachowanie istoty randomizacji = równomierny rozkład czynników zakłócających tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, wykształcenie etc.). Natomiast w przypadku badań: XXXXXXXXXX *Mircescu 2007 oraz Jungers 1987* wyniki efektywności klinicznej przedstawiono bez zachowania analizy ITT (za wyjątkiem oceny potrzeby rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) w badaniu *Mircescu 2007* oraz utraty pacjentów z badania w obu próbach). Analiza ta może charakteryzować się mniejszą wiarygodnością ze względu na zachwianie istoty randomizacji (niższa wiarygodność wewnętrzna z uwagi zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższa wiarygodność zewnętrzna, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową).

W niniejszym przeglądzie zastosowano następujące okresy obserwacji: 1) u pacjentów z PChN w stadium IV lub V: wyniki zostały przedstawione zarówno dla krótkiego (4-miesięcznego) okresu obserwacji i leczenia, jak i dłuższego (od 12 do średnio 18 miesięcy) okresu leczenia; 2) u pacjentów z PChN w stadium V: wyniki przedstawiono dla 4-18 miesięcznego okresu obserwacji. Zbyt krótkie okresy obserwacji oraz leczenia zastosowanych interwencji (4 miesiące) mogą wpłynąć na jakość otrzymanych wyników.

Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie (tj. przeciwnadciśnieniowe, inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI) i/lub ARBs, suplementacja witamin, wapnia lub żelaza w razie konieczności) jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Rygorystyczne kryteria włączenia pacjentów do analizowanych prób klinicznych zmniejszają możliwość odniesienia uzyskanych wyników do codziennej praktyki klinicznej. Należy wspomnieć, iż wykluczenie z badań pacjentów z chorobami współistniejącymi tj. cukrzyca czy nadciśnienie, oraz

ograniczenie populacji do pacjentów z PChN w stadium IV lub V znacznie zawęży liczbę pacjentów uczestniczących w badaniu, wskutek czego włączone próby kliniczne są małymi próbami (z liczbą pacjentów nawet <25 pts). W badaniu *Mircescu 2007* autorzy podkreślają, iż zastosowana próba pacjentów nie była wystarczająca by wykazać wpływ zastosowanej interwencji na zmianę szybkości progresji choroby nerek.

Brak informacji odnośnie utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*) we wszystkich analizowanych badaniach może nieść ryzyko przeszacowania efektów zastosowanych interwencji. Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Dodatkowym ograniczeniem mogącym mieć wpływ na jakość otrzymanych wyników są różne definicje punktów końcowych (tj. czas „przeżycia” nerki, eGFR/klirens kreatyniny) oraz niekompletne dane ( [REDACTED] ), które nie pozwoliły na uwzględnienie wyników badania w metaanalizie. Istotnym jest fakt, iż w przypadku punktów końcowych, których wyniki przedstawiono jedynie w postaci wartości średniej końcowej/średniej zmiany bez podania wartości obrazujących rozrzut danej cechy takich jak: SE, SD, CI nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń statystycznych. Należy również wspomnieć, iż niezbędne było przeprowadzenie konwersji jednostek wielu parametrów w celu możliwości wzajemnego odniesienia wyników różnych badań oraz przeprowadzenia metaanalizy.

Powyższe ograniczenia mogą mieć wpływ na wystąpienie pomiędzy poszczególnymi badaniami takich heterogeniczności jak:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

## **13. Dyskusja**

### **13.1. Wyszukiwanie**

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla preparatu Ketosteril<sup>®</sup> nie zastosowano limitów dotyczących języka publikacji, rodzaju badań, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Z uwagi na dużą liczbę rekordów jedynie zastosowano ograniczenie odnośnie jednostki chorobowej. Nie zastosowanie ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano również ograniczeń dotyczących jednostki okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych, jednak przy selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji (zgodnie z wytycznymi AOTM do przeglądu włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim) [1].

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykułów poglądowych, przeglądów systematycznych, opracowań i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych), które po selekcji analizowano w postaci pełnych tekstów. Poszukiwano również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Celem identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z Producentami omawianego leku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono pięć pierwotnych jednośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych typu *open-label (podtyp II A)* spełniających kryteria włączenia do analizy ([redacted] Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999 oraz Jungers 1987 [redacted])

[redacted]. W wymienionych eksperymentach klinicznych efektywność kliniczną diety z zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril<sup>®</sup> - VLPD+KA porównywano bezpośrednio z konwencjonalną dietą niskobiałkową – LPD w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium IV lub V (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **13.2. Wybór komparatora**

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą

technologię”. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1].

Stanowiska ekspertów, prof. Stanisława Czekalskiego (byłego krajowego konsultanta w dziedzinie nefrologii), prof. Michała Myśliwca (byłego prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego) oraz prof. Bolesława Rutkowskiego (krajowy koordynator Programu Poprawy i Rozwoju Dializoterapii) jednoznacznie wskazują na to, iż stosowanie ketodiety znacząco redukuje zatrucie organizmu zalegającymi toksynami przemiany białkowej, zapobiega niedożywieniu i hamuje postęp zmian chorobowych w nerkach, kościach i sercu. Wdrożone we wczesnych stadiach choroby i prawidłowo prowadzone leczenie zachowawcze z suplementacją ketoanalogami może przez około 2-3 lata uchronić pacjentów z rozpoznaną niewydolnością nerek przed leczeniem nerkozastępczym [2].

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów leczenia zachowawczego zaburzeń metabolizmu białek w przewlekłej chorobie nerek, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, dieta niskobiałkowa jest jedynym adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

### **13.3. Wiarygodność zewnętrzna**

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszego raportu mają stanowić dorośli pacjenci w IV i V stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) z przeciwwskazaniem (lub brakiem wskazań) do leczenia nerkozastępczego, u których znacznie obniżono podaż białka w pożywieniu (współczynnik filtracji kłębuszkowej – GFR lub klirens kreatyniny  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) [4].

Niniejsza analiza została przeprowadzona oddzielnie dla pacjentów z PChN w stadium IV lub V oraz pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium V).

Populacja pacjentów z PChN włączonych do prób spełniała poniższe kryteria:

- Pacjenci z PChN w wieku  $> 18$  lat;

- Szacunkowy GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (formuła MDRD);
- Stabilna czynność nerek w okresie co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania;
- Proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu;
- Dobry stan odżywienia (SGA A/B – prawidłowy stan odżywienia/podejrzanie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia, albumina w surowicy > 3,5 g/dl);
- Spodziewane dobre *compliance* względem przepisanej diety;
- Pisemna zgodna na udział w badaniu
- Brak współistniejących chorób/zaburzeń tj. cukrzyca, niewydolność serca, czynna choroba wątroby, choroby układu trawiennego z niedożywieniem, stan zapalny lub terapia przeciwwzapalna, nowotwory, uropatia zaporowa oraz szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek

W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach (██████████ *Mircescu 2007, Feiten 2005 oraz Malvy 1999*) można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższym eksperymencie są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych. Jeśli chodzi o charakterystykę wyjściową pacjentów w badaniu *Jungers 1987*, odnotowuje się różnice względem innych włączonych badań. Różnice te wynikają z większego zaawansowania PChN w populacji włączonej do tego badania, co wiąże się z obniżeniem klirensu kreatyniny oraz wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy.

Populacja pacjentów analizowana w niniejszym przeglądzie została ograniczona kryteriami włączenia do rozpatrywanych badań klinicznych. Istotnym jest fakt, że choć w kryteriach włączenia pacjentów do analizowanych badań nie ma kryterium dotyczącego populacji pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie (lub brak wskazań) do leczenia nerkozastępczego (RRT). Nie stanowi to ograniczenia niniejszej analizy, gdyż zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wprowadzenie dializy należy rozpocząć, jeśli występują objawy mocznicy, przewodnienie, niekontrolowane nadciśnienie lub cechy niedożywienia oraz gdy GFR wynosi ok. 8-10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [5, 6]. W badaniach określono, również kryteria, dla których terapia z zastosowaniem ketodiety była przerywana (potrzeba rozpoczęcia RRT, lub GFR na poziomie 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i nietolerancja mocznicowa).

Analizowane eksperymenty stanowiły małe próby (włączające pacjentów w liczbie od 19 do ok. 50), za wyjątkiem nieopublikowanego badania, do którego włączono ██████████

██████████ natomiast jedynie 10 i 9 pacjentów odpowiednio w tych ramionach terapeutycznych w analizie dotyczącej populacji z zaawansowaną PChN (w stadium V). W pierwszej z analiz liczba pacjentów jest wystarczająca, by otrzymane wyniki mogły być uogólnione na populację docelową. Należy jednak podkreślić, iż przeprowadzenie dużej próby klinicznej w populacji pacjentów w tych stadiach przewlekłej choroby nerek, a zwłaszcza stadium V (schyłkowej niewydolności nerek) jest niezwykle trudne, a praktycznie niemożliwe do zrealizowania, biorąc pod uwagę również okres obserwacji, który w opinii eksperta powinien wynosić co najmniej 12 miesięcy.

Efektywność kliniczną preparatu Ketosteril® stosowanego z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka oceniano dla krótkiego (4 miesiące) i dłuższego (od 12 do średnio 18 miesięcy) okresu obserwacji. Choć zdaniem eksperta medycznego czas trwania obserwacji wynoszący 4 miesiące jest za krótki by uwidocznić efekty zastosowanej interwencji i odnieść wyniki do populacji docelowej, z uwagi na stadium zaawansowania choroby oraz obniżające się *compliance* postanowiono uwzględnić również wyniki dla krótkiego okresu obserwacji i leczenia.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We włączonym badaniu ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie oraz ważne z punktu ocenianej jednostki chorobowej. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

#### 13.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie oceny wiarygodności włączonych badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano pięć pierwotnych jednośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych typu *open-label* spełniających kryteria włączenia do analizy (██████████ *Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999 oraz Jungers 1987*). Według klasyfikacji doniesień naukowych wszystkie publikacje włączone do analizy są badaniami eksperymentalnymi (podtyp II A), które cechuje dość niska wiarygodność oceniana w skali Jadad. Wszystkie badania poza próbą *Feiten 2005* otrzymały 2 punkty na 5 możliwych do zdobycia. Próba kliniczna *Feiten 2005* otrzymała tylko 1 punkt na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad.

We włączonych do analizy próbach klinicznych nie przedstawiono opisu zastosowanej randomizacji, a jedynie stosunek 1:1 losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych. Autorzy badania nie podają informacji na temat utajenia kodu randomizacji (*allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu *selection bias*; osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, iż zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration 2011* [7], podstawą oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego. A zatem zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych (np. stan odżywienia wg SGA), nie ma zaś takiego znaczenia w ocenie twardych punktów końcowych takich jak, zgon. Ponadto, specyfika i nietypowość ocenianej interwencji, jaką jest ketodieta, którą porównywano z dietą niskobiałkową utrudnia, a nawet uniemożliwia przeprowadzenie zaślepienia tego typu badań. Dlatego też wiarygodność analizowanych badań jest zaniżona.

W analizowanych badaniach klinicznych (*Feiten 2005* oraz *Malvy 1999*) w ocenie efektywności klinicznej analizowanych interwencji analiza ITT (ang. *intent-to-treat*) została zachowana, za wyjątkiem oceny: stężenia albuminy, stężenia wodorowęglanów, stężenia wapnia i fosforu, masy tkanki tłuszczowej, beztłuszczowej masy ciała oraz spożycia białka w badaniu *Feiten 2005*. Natomiast w przypadku badań: [REDACTED] *Mircescu 2007* oraz *Jungers 1987* analiza ITT nie została zachowana (za wyjątkiem oceny potrzeby rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (RRT) w badaniu *Mircescu 2007* oraz utraty pacjentów z badania w obu próbach), co wpływa na mniejszą wiarygodność wewnętrzną ze względu na zachwianie istoty randomizacji, natomiast wyższą wiarygodność zewnętrzną, czyli większe uogólnienie otrzymanych wyników na populację docelową.

### 13.5. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań [1].

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwania badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)*;
- *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)*;
- *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering)*;
- *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment)*;
- *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*;
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination)*.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia następującego przeglądu systematycznego (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. *Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3* [8].

Powyższy przegląd systematyczny stanowi aktualizację innych odnalezionych przeglądów *Fouque 2000* [9], *Fouque 2001* [10], *Fouque 2006* [11] i jako najbardziej aktualny został opisany w analizie.

Celem przeglądu było oszacowanie wpływu diet niskobiałkowych na ryzyko wystąpienia „śmierci” nerki. Autorzy nie brali pod uwagę stosowania suplementów aminokwasów lub ich ketoanalogów.

Ponadto, w przeglądzie tym analizowano łącznie badania z zastosowaniem różnych suplementów ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril®, Alfa-Kappa).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące metodologii oraz wyników włączonego do analizy przeglądu.

**Tabela 83.**  
**Tabelaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2000-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną diet niskobiałkowych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Fouque 2009 [8]</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Przegląd stanowi aktualizację przeglądów Fouque 2000 [9], Fouque 2001 [10], Fouque 2006 [11]</p> <p><b>Cel:</b> wyznaczenie efektywności diet niskobiałkowych w zapobieganiu naturalnej progresji przewlekłej choroby nerek poprzez opóźnienie konieczności wprowadzania terapii nerkozastępczej (dializy).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą;</p> <p><b>Wyszukiwanie pierwotne:</b> przeszukano bazy Medline oraz Embase. Oprócz tego ręcznie przeszukano abstrakty konferencyjne: <i>American Society of Nephrology</i> (od 1990 r.), <i>European Dialysis Transplant Association</i> (od 1985 r.), <i>Internacional Society of Nephrology</i> (od 1987 r.)</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od stycznia 1966 do czerwca 1999 roku</p> <p><b>Uzupełnienie wyszukiwania:</b> przeszukano bazę <i>The Cochrane Central Register of Controlled studies</i></p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim, określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny lub GFR. Z powodu trudności z kontrolą zmiennych zakłócających, wyłączano badania uwzględniające pacjentów z nefropatią cukrzycową, dzieci oraz niewydolnością nerek;</p> <p><b>Interwencje:</b> Dieta z normalną podażą białka (0,8g/kg m.c./dzień lub więcej) vs dieta ze znacznym ograniczeniem podaży białka (0,3 g/kg m.c./dzień) lub z ograniczeniem podaży białka (0,6 g/kg m.c./dzień) bez względu na współistniejącą suplementację preparatami aminokwasowymi lub zawierającymi ketoanalogi aminokwasów;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> „śmierć nerki” definiowana jako: śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie okresu obserwacji, potrzeba wprowadzenia dializowania w trakcie okresu obserwacji lub transplantacja nerki;</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT, w których porównywano pacjentów utrzymujących swoją normalną dietę oraz pacjentów ograniczających podaż białka w diecie przez co najmniej 12 miesięcy. Badania typu <i>cross-over</i> były włączane jeżeli zastosowano w nich losowe przydzielanie do interwencji pierwszej w kolejności.</p> <p><b>Język:</b> nie podano</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 RCT (z czego w niniejszym raporcie włączono 3 badania, w których zastosowano ketodietę z użyciem preparatu Ketosteril®)</p> <p>Zidentyfikowano 10 prób klinicznych typu RCT z łączną liczbą dorosłych pacjentów równą 2000 (1002 pacjentów z dietą o ograniczonej podaży białka i 741 pacjentów bez ograniczeń w diecie). Liczba pacjentów uwzględnionych w badaniach mieściła się w przedziale od 19 do 585.</p> <p><b>Wyniki:</b> Wszystkie badania włączone do przeglądu oprócz jednego wykazały pozytywne efekty stosowania diety z ograniczoną podażą białka w porównaniu z dietą bez restrykcji. W badaniach włączonych do przeglądu wystąpiło 281 „śmierci nerki”, 113 w grupie z dietą o niskiej zawartości białka oraz 168 w grupie wyższej zawartości białka w diecie, obliczony przez autorów ogólny współczynnik RR wyniósł 0,68 (95% CI: 0,55; 0,84), <math>p = 0,0002</math>.</p> <p><b>Wnioski:</b> ograniczenie podaży białka w diecie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zmniejsza ilość pacjentów wkraczających we schyłkową fazę niewydolności nerek o około 32% w porównaniu z dietą normalną pod względem zawartości białka lub o wyższej zawartości białka.</p>



## 14. ZAŁĄCZNIKI

### 14.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

**Tabela 84.**  
**Strategia wyszukiwania CRD 17.07.2012**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	0
2.	68934-50-9	0
3.	ketoacid	1
4.	ketoacids	1
5.	keto acid	0
6.	keto acids	0
7.	ketoanalogue	0
8.	ketoanalogues	0
9.	keto analogue	0
10.	keto analogues	1
11.	hydroxyanalogue	0
12.	hydroxyanalogues	0
13.	hydroxy analogue	0
14.	hydroxy analogues	0
15.	low protein diet	11
16.	restricted protein diet	2
17.	#3 OR #4 OR #10 OR #15 OR #16	12

### 14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

**Tabela 85.**  
**Strategia wyszukiwania PubMed 13.07.2012**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	28
2.	"ketosteril" [Supplementary Concept]	24
3.	68934-50-9	24

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	ketoacid	43629
5.	ketoacids	43234
6.	keto acid	46705
7.	keto acids	43038
8.	ketoanalogue	14
9.	ketoanalogues	51
10.	keto analogue	419
11.	keto analogues	514
12.	hydroxyanalogue	3
13.	hydroxyanalogues	2
14.	hydroxy analogue	2247
15.	hydroxy analogues	2481
16.	low protein diet	16435
17.	restricted protein diet	7667
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	72662
19.	chronic kidney disease	99114
20.	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]	72091
21.	chronic renal failure	87195
22.	#19 OR #20 OR #21	106632
23.	#18 AND #22	1550

**Tabela 86.**  
**Strategia wyszukiwania Embase 13.07.2012**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	ketosteril	62
2.	'ketosteril'/exp OR ketosteril	62
3.	'68934 50 9'	54
4.	ketoacid	852
5.	ketoacids	499
6.	'keto acid'	1409
7.	'keto acids'	1254
8.	ketoanalogue	20

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	ketoanalogues	80
10.	'keto analogue'	59
11.	'keto analogues'	131
12.	hydroxyanalogue	4
13.	hydroxyanalogues	3
14.	'hydroxy analogue'	152
15.	'hydroxy analogues'	92
16.	'low protein diet'	2966
17.	'restricted protein diet'	46
18.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	6898
19.	'chronic kidney disease'	26379
20.	chronic AND ('kidney'/exp OR kidney) AND ('disease'/exp OR disease)	152612
21.	'chronic renal failure'	26379
22.	#19 OR #20 OR #21	154696
23.	#18 AND #22	708

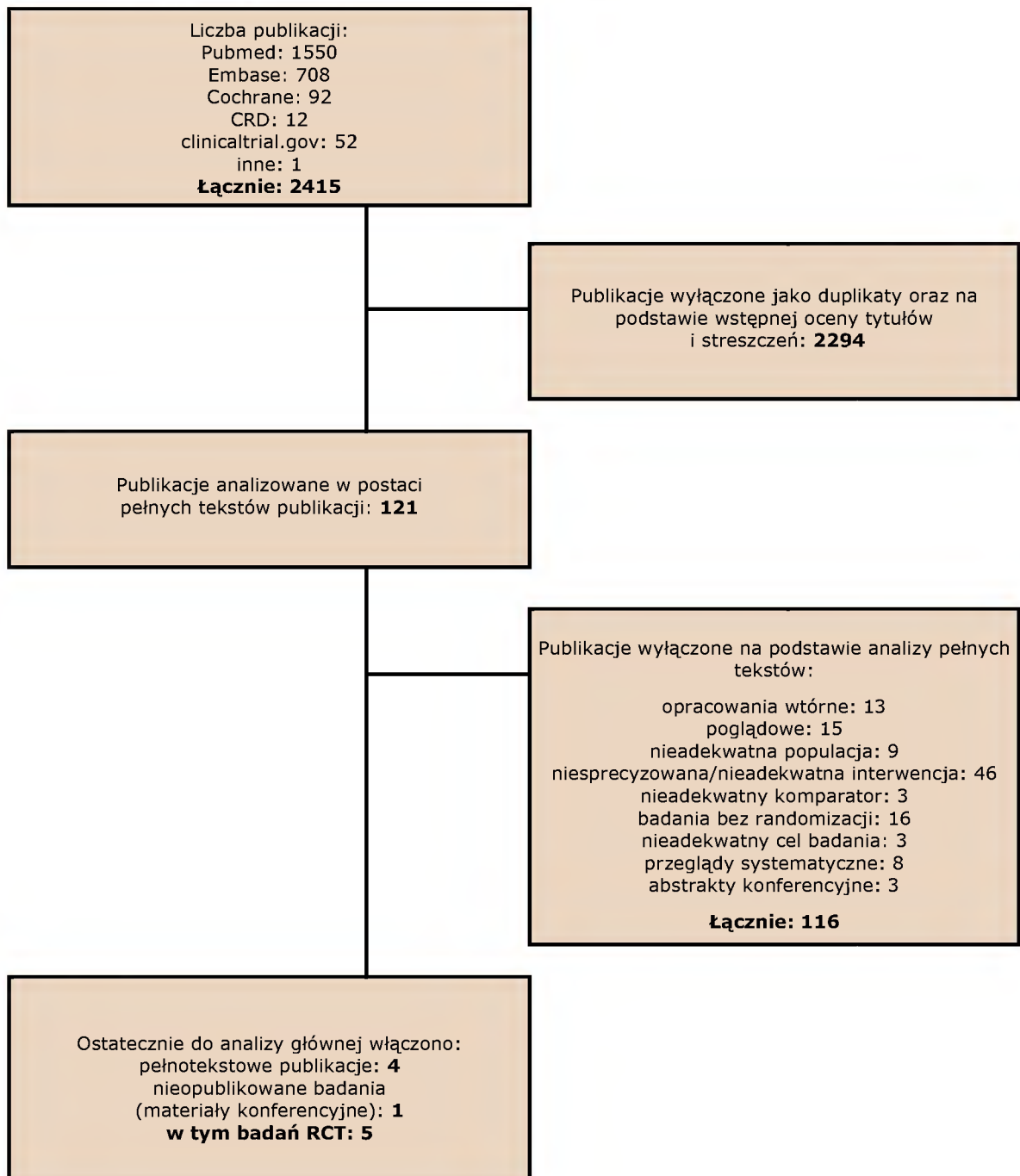
**Tabela 87.**  
**Strategia wyszukiwania Cochrane 17.07.2012**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(ketosteril):ti,ab,kw	5
2.	(68934-50-9):ti,ab,kw	0
3.	(AC1L51RB):ti,ab,kw	0
4.	(ketoacid):ti,ab,kw	13
5.	(ketoacids):ti,ab,kw	19
6.	"keto acid":ti,ab,kw	21
7.	"keto acids":ti,ab,kw	107
8.	(ketoanalogue):ti,ab,kw	4
9.	(ketoanalogues):ti,ab,kw	12
10.	"keto analogue":ti,ab,kw	1
11.	"keto analogues":ti,ab,kw	5
12.	(hydroxyanalogue):ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	(hydroxyanalogues):ti,ab,kw	1
14.	"hydroxy analogue":ti,ab,kw	1
15.	"hydroxy analogues":ti,ab,kw	0
16.	"low protein diet":ti,ab,kw	214
17.	"restricted protein diet":ti,ab,kw	5
18.	(#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #13 OR #14 OR #16 OR #17)	319
19.	"chronic kidney disease":ti,ab,kw	916
20.	"chronic renal failure":ti,ab,kw	1060
21.	(#19 OR #20)	1956
22.	(#18 AND #21)	92

### 14.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 27.  
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



## 14.4. Opis arkusza Jadad

Tabela 88.  
Opis arkusza skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

### 14.4.1. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Pytanie	Liczba punktów
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1
[REDACTED]	1

Pytanie	Liczba punktów
■	■

Tabela 90.  
Ocena wiarygodności badania *Mircescu 2007*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Tabela 91.  
Ocena wiarygodności badania *Feiten 2005*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
<b>MAX</b>	<b>1</b>

**Tabela 92.**  
**Ocena wiarygodności badania Malvy 1999**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

**Tabela 93.**  
**Ocena wiarygodności badania Jungers 1987**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>



## 14.5. Formularze ekstrakcji danych

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

<b>Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....</b>					
<b>Populacja</b>			<b>Interwencja</b>		<b>Punkty końcowe</b>
<u>Kryteria włączenia:</u>					
<u>Kryteria wykluczenia:</u>					
<b>Parametry (wejściowo)</b>	<b>grupa interwencyjna</b>	<b>grupa kontrolna</b>	<b>grupa interwencyjna</b>	<b>grupa kontrolna</b>	

## Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

**Uwagi dotyczące badania:**

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

**Publikacje:**

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych  
dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk  
(inicjały):..... Data:.....

<b>Badanie</b>	<b>Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)</b>

**Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych  
dychotomicznych (2/2)**

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

## 14.6. Subiektywna globalna ocena odżywienia - skala SGA

SGA- subiektywna ocena globalna (ang. *Subjective Global Assessment*) – obejmuje wywiad dotyczący zmiany masy ciała, zmiany przyjmowania pokarmów, pojawienia się patologicznych objawów ze strony przewodu pokarmowego, funkcjonowania pacjenta i stresu metabolicznego, a także badanie fizykalne. Na podstawie badania pacjenta kwalifikuje się do grupy dobrze odżywionych (A), umiarkowanie niedożywionych (B) i ciężko niedożywionych (C) .

[[http://www.poradnikmedyczny.pl/mod/archiwum/4749\\_niedo%C5%BCzywienie\\_problemy\\_chorych.html](http://www.poradnikmedyczny.pl/mod/archiwum/4749_niedo%C5%BCzywienie_problemy_chorych.html)].

Subiektywna Globalna Ocena Stanu Odżywienia (SGA, ang. *Subjective Global Assessment*) [Detsky AS, Mclaughlin JR, Baker JP, What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 11:8-13, 1987, Załącznik nr 9 do Zarządzenia nr 40/2007 Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia]

### I. Wywiad

#### 1. Zmiana masy ciała

utrata masy w ostatnich 6 miesiącach ..... (kg) ..... (%)

zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach

zwiększenie     bez zmian     zmniejszenie

#### 2. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów:

bez zmian     zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

Rodzaj diety:

zbliżona do optymalnej dieta płynna

dieta płynna kompletna

dieta płynna hipokaloryczna

głodzenie

#### 3. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się ponad 2 tygodnie)

bez objawów     nudności     wymioty     biegunka     jadłowstręt

#### 4. Wydolność fizyczna

bez zaburzeń (np. pełna wydolność)     zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

rodzaj:  zdolność do pracy bliska optymalnej

zdolność do ruchu chodzi

obłożnie chory

5. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:

Diagnoza pierwotna (wymienić) .....

Zapotrzebowanie metaboliczne (stres):

brak stresu     mały stres     umiarkowany stres     duży stres

II. Badania fizykalne (należy określić stopień zaawansowania: 0 – w normie, 1 – lekki, 2 – umiarkowany, 3 - ciężki)

utrata podskórnej tkanki tłuszczowej (nad mięśniami trójgłowym ramienia i na klatce piersiowej)

zanik mięśni (czworogłowy uda, naramienny)

obrzęk kostek

obrzęk nad kością krzyżową

wodobrzusze

III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):

prawidłowy stan odżywienia (A)

podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia (B)

ciężkie niedożywienie (C)

## 14.7. Skład preparatów różnych ketoanalogów

**Tabela 94.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu Ketosteril® [Charakterystyka Produktu Leczniczego]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
Sól wapniowa kwasu (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianowego (α-ketoanalog DL-izoleucyny)	67 mg
Sól wapniowa kwasu 4-metylo-2 oksowalerianowego (α-ketoanalog leucyny)	101 mg
Sól wapniowa kwasu 2-okso-3-fenylpropionowego (α-ketoanalog fenylalaniny)	68 mg
Sól wapniowa kwasu 3-metylo-2-oksomasłowego (α-ketoanalog waliny)	86 mg
Sól wapniowa kwasu (R,S)-2-hydrokso-4-metylotiomasłowego (α-hydroksyanalog DL-metioniny)	59 mg
L-lizyny octan (=L-lizyna)	105 mg
L-treonina	53 mg
L-tryptofan	23 mg
L-histydyna	38 mg
L-tyrozyna	30 mg
Całkowita zawartość azotu w tabletkce	36 mg
Zawartość wapnia w tabletkce	1,25 mmol = 50 mg

**Tabela 95.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu Alfa kappa® [Di Iorio 2003]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
Calcium ketoisoleucine	67 mg
Calcium ketoleucine	101 mg
Calcium phenylpyruvate	68 mg
Calcium ketovaline	86 mg
Calcium hydroxymethionine	59 mg
L-lysine monoacetate	105 mg
L-threonine	53 mg
L-histidine	38 mg
L-tyrosine	30 mg

**Tabela 96.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu ketoanalogi Ross Laboratories [Masud 1994]**

Składnik	Zawartość preparatu w 1 g KA	Zawartość preparatu w 1 g EAA
L-isoleucine	-	93,6 mg
L-leucine	-	120,9 mg
L-valine	-	87,5 mg
L-methionine	-	15,8 mg
L-lysine R,S- $\alpha$ -keto-B-methylvalerate/ L-lysine acetate	234,1 mg	148,6 mg
L-threonine	50,5 mg	41,3 mg
L-histidine $\alpha$ -ketoisocaproate	69,1 mg	31,3 mg
L-tyrosine	175,4 mg	148,6 mg
L-tryptophane	3,0 mg	2,7 mg
L-ornithine $\alpha$ -ketoisovalerate	225,3 mg	-
L-ornithine $\alpha$ -ketoisocaproate	222,2 mg	-
L-ornithine monohydrochloride	-	253,5 mg
Calcium D,L- $\alpha$ -hydroxy- $\gamma$ -methylthiobutyrate	20,5 mg	-

**Tabela 97.**  
**Skład jakościowy i ilościowy preparatu Cetolog® [Bernhard 2001]**

Składnik	Zawartość jednej tabletki
ketoisoleucine	76 mg
ketoleucine	97 mg
ketovaline	68 mg
hydroxymethionine	26 mg
L-lysine	129 mg
L-threonine	75 mg
L-histidine	26 mg
L-tyrosine	152 mg
L-ornithine	118 mg
calcium	3,4 mg




## 15. PIŚMIENICTWO

### 15.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [<http://www.cochrane-handbook.org/>]
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al.. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
7. Huedo-Medina T, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F et al. "Assessing heterogeneity in metaanalysis: Q statistic or I2 index? " 2006. CHIP Documents. Paper 19.
8. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.

### 15.2. Badania włączone do analizy głównej

- 
2. Mircescu G, Garneata L, Stancu S.H, Capusa C. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease Journal of Renal Nutrition (2007) 17:3 (179-188)
  3. Feiten S.F, Draibe S.A, Watanabe R, Duenhas M.R, Baxmann A.C, Nerbass F.B, Cuppari L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. European Journal of Clinical Nutrition (2005) 59:1 (129-136).
  4. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. Journal of the American College of Nutrition (1999) 18:5 (481-486).

5. Jungers P. Chauveau P. Ployard F. Lebkiri B. Ciancioni C. Man N.K. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney International* (1987) 32:SUPPL. 22 (S-67-S-71).

### **15.3. Badania wyłączone z analizy głównej**

#### **Opracowania wtórne**

1. Aparicio M, Fouque D, Chauveau P, Effect of a very low-protein diet on long-term outcomes, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 54, No 1, 2009; 183-186.
2. Aparicio M, Protein intake and chronic kidney disease: literature review, 2003 to 2008, *Journal of Renal Nutrition*, 2009; Vol 19, Issue 5,suppl; 1-4.
3. Deniz Ayli M. Ayli M. Ensari C. Mandiroglu F. Allioğlu M. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of disease in patients with chronic renal failure. *Nephron* (2000) 84:3 (288-289).
4. Frohling P., Long-term results under ketoacid substituted low protein diet - German experience, *American Journal of Nephrology* (2006) 26:SUPPL. 1 (19); 1-28.
5. Kasiske B, Lakatua A, The effects of dietary protein restriction on chronic progressive renal disease, *Mineral Electrolyte Metabolism*, 1997; 23: 296-300.
6. Klahr S, Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease, *Kidney International*, Vol. 49 (1996); 1783-1786.
7. Lentine K, Wrono EM, New insights into protein and progression of renal disease, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2004, 13: 333-336.
8. Levey A.S. Greene T. Sarnak M.J. Wang X. Beck G.J. Kusek J.W. Collins A.J. Kopple J.D. Effect of Dietary Protein Restriction on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-Up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *American Journal of Kidney Diseases* (2006) 48:6 (879-888).
9. Liberati A, Meta-analysis: the case of low protein diet in chronic renal insufficiency, *Journal of nephrology* 1993, vol.6, no.1 ., 48-50.
10. Martinez-Maldonado M, Sattin RD, Rate of progression of renal disease and low-protein diet, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 31, No 6, 1998: 1048-1049.
11. Pecoits-Filho R, Dietary protein intake and kidney disease in western diet, *Karger* 2007, vol 155; 102-112.
12. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT, Greene T, Klahr S, Levy AS, Mitch WE, Snetselaar LG, Steinman TI, Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a re-analysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol.* 1998 Nov;50(5):273-83.
13. Walser M., Effects of a supplemented very low protein diet in predialysis patients on the serum albumin level, proteinuria, and subsequent survival on dialysis, *Mineral and Electrolyte Metabolism* (1998) 24:1 (64-71).

#### **Poglądowe**

14. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al., Keto acid therapy In predialysis chronic kidney disease patients: final consensus, *Journal of Renal Nutrition*, vol 22, no 2S, 2012; 22-24.
15. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, Cupisti A, Ecdler T, Fouque D, Garneata L, Lin S, Mitch WE, Teplan V, Zakar G, Yu X., Protein-restricted diets plus keto/amino acids--a valid therapeutic approach for chronic kidney disease patients, *J Ren Nutr.* 2012 Mar;22(2 Suppl):S1-21.

16. Brunner FP, Langzeitbetreuung der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Schweiz. med. Wschr. 1989; 119: 950-956.
17. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, Forum Nefrologiczne, 2011, tom 4, nr 2, 183-188.
18. Fouque D, Guebre-Egziabher F, Do low-protein diets work in chronic kidney disease patients? Seminars in Nephrology, Vol 29, No 1, January 2009; 30-38.
19. Hyla-Klekot L, Franciszek Kokot F, Klinger M, Rutkowski B, Durlik M, Nefrologia - postępy w 2008 roku Medycyna Praktyczna 2009/03, [http://ptwkc.org.pl/index.php?aid=43181&\\_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A](http://ptwkc.org.pl/index.php?aid=43181&_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A)
20. Johnson DW, Prevention of progression of kidney disease, CARI guidelines, Australian Family Physician, vol 36, no 5, 2007.
21. Kozłowska-Trusewicz D, Przewlekła niewydolność nerek – rola określania filtracji kłębkowej GFR we wczesnej diagnostyce, Rocznik Medyczny, 2007, t. XIV, v. 1.
22. Małyszko J, Przewlekła niewydolność nerek – problem tylko nefrologów? Choroby Serca i Naczyń 2005, tom 2, nr 2, 78-83.
23. Pietrzyk J, red, Żywnienie chorych z niewydolnością nerek, 2010 wydanie VI uzupełnione, <http://osod.info/wp-content/uploads/2012/05/%C5%BBzywienie-wyd.-VI-2010.pdf>
24. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W z Grupą Ekspertów, Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, Forum Nefrologiczne, 2010, tom 3, nr 2, 138-142.
25. Simpson IJ, Bailey RR, Robson RA et al, Management guidelines for progressive chronic renal failure, New Zeland Medical Journal, November 1997.
26. Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011.
27. Teschner M., Heidland A., Progression of renal failure - Pathogenesis and therapeutic aspects, Fortschritte der Medizin (1989) 107:24 (515-518).
28. Warzocha A, Liberek T, Rutkowski B, Kiedy rozpocząć leczenie dializą? Forum Nefrologiczne, 2010, tom 3, nr 2, 90-94.

#### **Nieadekwatna populacja**

29. Bernard S, Fouque D, Laville M, Zech P, Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids on plasma lipids in adult chronic renal failure, Mineral Electrolyte Metabolism 1996; 22: 143-146.
30. Chauveau P., Couzi L., Vendrely B., De Precigout V., Combe C., Fouque D., Aparicio M., Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented very-low-protein diet, American Journal of Clinical Nutrition (2009) 90:4 (969-974).
31. Coresh J., Walser M., Hill S., Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis, Journal of the American Society of Nephrology (1995) 6:5 (1379-1385).
32. Jiang N., Qian J., Lin A., Fang W., Cao L., Wang Q., Ni Z., Lindholm B., Axelsson J., Yao Q., Improved plasma amino acids pattern following 12 months of supplemented low-protein diet in peritoneal dialysis patients, Renal Failure (2010) 32:6 (709-715).
33. Jiang N. Qian J. Sun W. Lin A. Cao L. Wang Q. Ni Z. Wan Y. Linholm B. Axelsson J. Yao Q., Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: A prospective, randomized trial, Nephrology Dialysis Transplantation (2009) 24:8 (2551-2558).

34. Prakash S. Pande D.P. Sharma S. Sharma D. Bal C.S. Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Journal of Renal Nutrition* 2004; 14 (2): 89-96.
35. Teplan V. Schuck O. Knotek A. Hajny J. Horackova M. Kvapil M. Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *American Journal of Kidney Diseases* (2003) 41:3 SUPPL. 1 (S26-S30).
36. Teplan V. Schuck O. Knotek A. Hajny J. Horackova M. Skibova J. Maly J. Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society* (2001) 6:1 (47-53).
37. Teplan V. Schuck O. Votruba M. Poledne R. Kazdova L. Skibova J. Maly J. Metabolic effects of keto acid - Amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin - A randomized controlled trial. *Wiener Klinische Wochenschrift* (2001) 113:17-18 (661-669).

#### **Niesprecyzowana/nieadekwatna interwencja**

38. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A., Giannoni A., Ciardella F., Niosi F., Lupetti S., Giovannetti S., Three years experience with a very low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and keto-analogues in the treatment of chronic uraemia, *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association* (1982) 19 (773-778).
39. Barsotti G., Cupisti A., Morelli E., Meola M., Cozza V., Barsotti M., Giovannetti S., Secondary hyperparathyroidism in severe chronic renal failure is corrected by very-low dietary phosphate intake and calcium carbonate supplementation, *Nephron* (1998) 79:2 (137-141).
40. Barsotti G., Guiducci A., Ciardella F., Giovannetti S., Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure, *Nephron* (1981) 27:3 (113-117).
41. Bellizzi V., Di Iorio B.R., De Nicola L., Minutolo R., Zamboli P., Trucillo P. Catapano F., Cristofano C., Scalfi L., Conte G., Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease *Kidney International* (2007) 71:3 (245-251).
42. Bergström J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A, Stockholm clinical study on progression of chronic renal failure – An interim report, *Kidney International*, Vol 36, Suppl. 27 (1989); 110-114.
43. Bernhard J. Beaufre B. Laville M. Fouque D. Adaptive response to a low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Journal of the American Society of Nephrology* (2001) 12:6 (1249-1254).
44. Brunori G, Viola BF, Parrinello G et al, Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study, *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 5, 2007; 569-580.
45. Burns J. Cresswell E. Ell S., Comparison of the effects of keto acid analogues and essential amino acids on nitrogen homeostasis in uremic patients on moderately protein restricted diets, *American Journal of Clinical Nutrition* (1978) 31:10 (1767-1775).
46. Combe C., Morel D., De Precigout V., Blanchetier V., Bouchet J.L., Potaux L., Fournier A., Aparicio M., Long-term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphorus low-protein diet supplemented with calcium (without changes in plasma calcitriol), *Nephron* (1995) 70:3 (287-295).
47. Coggins CH, Dwyer JT, Greene T, Petot G, Snetselaar LG, Van Lente F. Serum lipid changes associated with modified protein diets: results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1994 Apr;23(4):514-23.

48. Coyne T. Olson M, Bradham K, Garcon M, Gregory P, Scherch L. Dietary satisfaction correlated with adherence in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *J Am Diet Assoc.* 1995 Nov;95(11):1301-6.
49. Cupisti A., Licitra R., Chisari C., Stampacchia G., D'Alessandro C., Galetta F., Rossi B. Barsotti G., Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet, *Journal of Internal Medicine* (2004) 255:1 (115-124).
50. Di Iorio B. di Micco L. Torraca S. Sirico M.L. Russo L. Pota A. Mirengi F. Russo D. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: A randomized study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2012) 7:4 (581-587).
51. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al, Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure, *Kidney International*, vol. 64 (2003), pp. 1822-1828.
52. Dolecek T.A. Olson M.B. Caggiula A.W. Dwyer J.T. Milas N.C. Gillis B.P. Hartman J.A. DiChiro J.T. Registered dietitian time requirements in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Journal of the American Dietetic Association* (1995) 95:11 (1307-1312).
53. Forget D. Caranhac G. Quillot M.J. Besnier M.O. Compliance with very low protein diet and ketoanalogues in chronic renal failure. The French Multicentric Trial IRCCA. *Contributions to nephrology* (1990) 81 (79-86).
54. Gennari, Hood, Greene, Wang, Levey. Effect of dietary protein intake on serum total CO2 concentration in chronic kidney disease: Modification of Diet in Renal Disease study findings. *Clin, J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1: 52-57.
55. Go AS, Chertow GM, Fan D et al, Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, *New England Journal of Medicine*, 2004; 351: 1296-1305.
56. Gretz N. Korb E. Strauch M., Low-protein diet supplemented by keto acids in chronic renal failure: A prospective controlled study, *Kidney International* (1983) 24:SUPPL. 16 (S-263-S-267).
57. Gretz N. Strauch M. Delayed progression of chronic renal failure: a prospective controlled trial with a low protein diet supplemented by keto acids. *Contributions to nephrology* (1985) 49 (78-86).
58. Hecking E., Andrzejewski L., Prellwitz W., Double-blind cross-over study with oral (alpha)-ketoacids in patients with chronic renal failure, *American Journal of Clinical Nutrition* (1980) 33:7 (1678-1681).
59. Hecking E., Andrzejewski L., Prellwitz E., A controlled study of supplementation with essential amino acids and (alpha) keto acids in the conservative management of patients with chronic renal failure, *Zeitschrift fur Ernährungswissenschaft* (1982) 21:4 (299-311).
60. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al, The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease, *N Engl J Med*, 1994; 330: 877-884.
61. Klahr S, The MDRD Study Group, Primary and secondary results of the modification of diet in renal disease study, *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 138-142.
62. Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1989 Nov;27:S184-94.
63. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1688-703.
64. Kopple J.D. Levey A.S. Greene T. Chumlea W.C. Gassman J.J. Hollinger D.L. Maroni B.J. Merrill D. Scherch L.K. Schulman G. Wang S.-R. Zimmer G.S. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study *Kidney International* (1997) 52:3 (778-791).

65. Levey AS, Adler S, Caggiula AW et al, Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study, *American Journal of Kidney Diseases*, vol 27, no 5, 1996; pp 652-663.
66. Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. J Am Soc Nephrol.* 1991 Mar;1(9):1087-94.
67. Levey A.S. et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the modification of diet in renal disease study. *J. AM. Soc. Nephrol.* (1996) 7: 2616-2626
68. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F et al., Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy, a prospective controlled study, *Nephron* 1990; 55: 133-135.
69. Lucas PA, Meadows JH, Roberts DE, Coles GA, The risks and benefits of a low protein-essential amino acid-keto acid diet, *Kinney International*, vol. 29 (1986); 995-1003.
70. Maroni BJ, Tom K, Masud T, Chapman T, Young VR, How is lean body mass conserved with the very-low protein diet regimen? *Mineral Electrolyte Metabolism*, 1996; 22: 54-57.
71. Meisinger E, Schubert I, Zimmermann E, Strauch M, Alpha-ketoglutarate versus ketoacids as dietetic substitutes in chronic renal insufficiency, *Proc EDTA* 1980, vol 17.
72. Menon V, Kopple JD, Wang X et al, Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease (MDRD) study, *American Journal of Kidney Diseases* 2009, vol 53, no 2; pp 208-217.
73. Menon V, Wang X, Hunsicker LH et al, Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease, *Kidney International* (2008), 73; 1310-1315.
74. Milas N.C. Nowalk M.P. Akpele L. Castaldo L. Coyne T. Doroshenko L. Kigawa L. Korzec-Ramirez D. Scherch L.K. Snetselaar L. Factors associated with adherence to the dietary protein intervention in the Modification of Diet in Renal Disease Study *Journal of the American Dietetic Association* (1995) 95:11 (1295-1300).
75. Mitch W.E., Abras E., Walser M., Long-term effects of a new ketoacid-amino acid supplement in patients with chronic renal failure, *Kidney International* (1982) 22:1 (48-53).
76. Mitch WE., Walser M., Steinman TI., Hill S., Zeger S., Tungsanga K. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 623-9.
77. Ohta E., Akazawa M., Noda Y., Mandai S., Naito S., Ohta A., Sohara E., Okado T., Rai T., Uchida S., Sasaki S., Severe hyperparathyroidism in a pre-dialysis chronic kidney disease patient treated with a very low protein diet, *Journal of Bone and Mineral Metabolism* (2012) 30:2 (238-242).
78. Reduction of dietary protein and phosphorus in the Modification of Diet in Renal Disease Feasibility Study. The MDRD Study Group. *J Am Diet Assoc.* 1994 Sep;94(9):986-90; quiz 991-2
79. Rigalleau V, Blanchetier V, Combe C, Guillot C, Deleris G, Aubertin J, Aparicio M, Gin H., A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients *Am J Clin Nutr.* 1997 May;65(5):1512-6.
80. The modification of Diet in Renal Disease Study: Design, Methods, and Results from the Feasibility study. MDRD Study group. *American Journal of Kidney Diseases* 1992; XX (1): 18-33
81. Tom K, Young VR, Chapman T et al, Long-term adaptive responses to dietary protein restriction in chronic renal failure, *Am. J. Physiol.* 268 (Endocrinol. Metab. 31); E668-E677, 1995.
82. Walser M, Hill S, Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jan;10(1):110-6.
83. Wardak J., Glabska D., Narojek L., Rojek-Trebicka J., Analysis of the intake of protein and energy by predialysis patients with chronic renal failure receiving essential amino acid ketoanalogues, *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* (2007) 58:1 (153-158).

### **Nieadekwatny komparator**

84. Maiorca R. Brunori G. Viola B.F. Zubani R. Cancarini G. Parrinello G. DeCarli A. Diet or dialysis in the elderly? The DODE study: A prospective randomized multicenter trial. *Journal of Nephrology* (2000) 13:4 (267-270).
85. Masud T. Young V.R. Chapman T. Maroni B.J. Adaptive response to very low protein diets: The first comparison of ketoacids to essential amino acids. *Kidney International* (1994) 45:4 (1182-1192).
86. Walser M. Hill S.B. Ward L. Magder L. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: Ketoacids versus amino acids. *Kidney International* (1993) 43:4 (933-939).

### **Brak randomizacji**

87. Aparicio M. Chauveau P. De Precigout V. Bouchet J.-L. Lasseur C. Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11 (4): 708-716.
88. Baillet L. Rigalleau V. Aparicio M. Barthe N. Gin H. Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid-supplemented very-low-protein diet. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2001; 50 (3): 335-341
89. Bianco F, Pessolano G, Carraro M, Panzetta G, Supplemented-Very Low Protein Diet (S-VLPD) in elderly uremic patients with multiple comorbidities, poster 82-FP.
90. Chauveau P., Combe C., Rigalleau V., Vendrely B., Aparicio M., Restricted Protein Diet Is Associated With Decrease in Proteinuria: Consequences on the Progression of Renal Failure, *Journal of Renal Nutrition* (2007) 17:4 (250-257).
91. Combe C., Deforges-Lasseur C., Caix J., Pommereau A., Marot D., Aparicio M., Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure, *Nephrology Dialysis Transplantation* (1993) 8:5 (412-418)
92. Di Landro D. Dattilo G.A. Romagnoli G.F. Comparative outcome of patients on a conventional low protein diet versus a supplemented diet in chronic renal failure. *Contributions to nephrology* (1990) 81 (201-207).
93. Frohling P.T. Schmicker R. Vetter K. Conservative treatment with ketoacid and amino acid supplemented
94. low-protein diets in chronic renal failure. *American Journal of Clinical Nutrition* (1980) 33:7 (1667-1672).
95. Kampf D. Fischer Ch. H. Kessel M. Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980; 33 (7): 1673-1677.
96. Meisinger E. Strauch M. Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. *Kidney international. Supplement* 1987; 22: S170-173.
97. Schmicker R. Vetter K. Lindenau K. Frohling P.T. Kokot F., Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation, *Infusionstherapie und Klinische Ernährung - Forschung und Praxis* (1987), 14:SUPPL. 5 (34-38).
98. Trevino-Becerra A., Romero Lopez J., Alanis L.M., Ketoanalogues and a very-low-protein diet diminish serum cholesterol in pre-dialysis patients, *Dialysis and Transplantation* (2002) 31:1 (25-26+62).
99. Tzekov V.D., Tilkian E.E., Pandeva S.M., Nikolov D.G., Kumchev E.P., Manev E.I., Dimitrakov D.J., Low protein diet and ketosteril in predialysis patients with renal failure, *Folia medica* (2000) 42:2 (34-37).
100. Walser M., LaFrance N.D., Ward L., VanDuyn M.A., Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following amino acids, *Kidney International* (1987) 32:1 (123-128).

101. Walser M, Hill S, Ward L., Progression of chronic renal failure on substituting a ketoacid supplement for an amino acid supplement, *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* (1992) 2:7 (1178-1185).
102. Zakar G, Hungarian Ketosteril Cohort Study Group, The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: The Hungarian Ketosteril Cohort Study. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:688-694.

#### **Nieadekwatny cel badania**

103. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS et al, Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates, *Journal of the American College of Cardiology*, 2005;45:1781-6.
104. Okada N, Imanishi M, Yoshioka K et al, Creatinine clearance as a Substitute for the glomerular filtration rate in the assessment of glomerular hemodynamics, *Hypertens Res* 1999; 22: 279-284.
105. Smith G, Shlipak M, Havranek E et al, Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Estimators of Renal Function - Mortality in Older Patients With Cardiovascular Disease, *Arch Intern Med*. 2006;166:1134-1142.

#### **Przegląd systematyczny**

106. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3.
107. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel J.-P. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2000) 15:12 (1986-1992).
108. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel J.P. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (2001) :2 (CD001892).
109. Fouque D, Laville M, Boissel J.P. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (2006) 19:2 (CD001892).
110. Fouque D, Laville M, Boissel J.P, Chifflet R, Labeeuw M, Zech P.Y. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: Meta-analysis. *British Medical Journal* (1992) 304:6821 (216-220).
111. Kasiske B L, Lakatua J D, Ma J Z, Louis T A. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function *Systematic review DARE* 1998.
112. Pedrini M.T, Levey A.S, Lau J, Chalmers T.C, Wang P.H. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* (1996) 124:7 (627-632).
113. Zarazaga A, Garcia-De-Lorenzo L, Garcia-Luna PP, Garcia-Peris P, Lopez-Martinez J, Lorenzo V, Quecedo L, Del Llano J. Nutritional support in chronic renal failure: systematic review. *Clin Nutr*. 2001 Aug;20(4):291-9.

#### **Abstrakty konferencyjne**

114. Kotenko O, Ostrovskaya I, Controlled low protein diet and essential ketoaminoacids in chronic renal disease treatment, *Lab methods, progression and risk factors for CKD*, 2010, iii67.
115. Garneata L, Stancu S.H, Capusa C, Mircescu G. Severe hypoproteic diet supplemented with ketoanalogues in predialyzed patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* (2010) 3 SUPPL. 3 (iii377-iii378).



116. Teplan V. Stolova M. Sasakova D. Horackova O. Zadrazil M. Hajny J. Surel S. Stanek I. Dihopolcek P. Wiecek A. Conservative treatment of chronic renal insufficiency and failure in the elderly: Re-analysis of the CEKAD study. *Kidney and Blood Pressure Research* (2010) 33:4 (329).

#### **15.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010
2. 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril® [27-09-2012 r.]
4. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 29-08-2012 r.]
5. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 29-08-2012 r.]
6. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 29-08-2012 r.]
7. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2011, tom 4, nr 2, 183–188.
8. Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W z Grupą Ekspertów, Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2010, tom 3, nr 2, 138–142.
9. Summary Bridging Report For Ketosteril® [data on file].
10. Aparicio M. Chauveau P. De Precigout V. Bouchet J.-L. Lasseur C. Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11 (4): 708-716.
11. Meisinger E. Strauch M. Controlled trial of two keto acid supplements on renal function, nutritional status, and bone metabolism in uremic patients. *Kidney international. Supplement* 1987; 22: S170-173.
12. Baillet L. Rigalleau V. Aparicio M. Barthe N. Gin H. Energy expenditure following oral glucose load in ten uremic patients before and after three months on a ketoacid-supplemented very-low-protein diet. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2001; 50 (3): 335-341.
13. Kampf D. Fischer Ch. H. Kessel M. Efficacy of an unselected protein diet (25 g) with minor oral supply of essential amino acids and keto analogues compared with a selective protein diet (40 g) in chronic renal failure. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980; 33 (7): 1673-1677.
14. Prakash S. Pande D.P. Sharma S. Sharma D. Bal C.S. Kulkarni H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Journal of Renal Nutrition* 2004; 14 (2): 89-96.

## 15.5. Analiza wrażliwości

1. Di Iorio BR, Minutolo R, De Nicola L et al, Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure, *Kidney International*, vol. 64 (2003), pp. 1822-1828.

3. Jungers P. Chauveau P. Ployard F. Lebkiri B. Ciancioni C. Man N.K. Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression. *Kidney International* (1987) 32:SUPPL. 22 (S-67-S-71).
4. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al, The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease, *N Engl J Med*, 1994; 330: 877-884.
5. Klahr S, The MDRD Study Group, Primary and secondary results of the modification of diet in renal disease study, *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 138-142.
6. Levey AS, Adler S, Caggiola AW et al, Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study, *American Journal of Kidney Diseases*, vol 27, no 5, 1996; pp 652-663.
7. Lindenau K, Abendroth K, Kokot F et al., Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy, a prospective controlled study, *Nephron* 1990; 55: 133-135.
8. Malvy D. Maingourd C. Pengloan J. Bagros P. Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *Journal of the American College of Nutrition* (1999) 18:5 (481-486).
9. Menon V, Kopple JD, Wang X et al, Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease (MDRD) study, *American Journal of Kidney Diseases* 2009, vol 53, no 2; pp 208-217.
10. Mircescu G. Garneata L. Stancu S.H. Capusa C. Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease *Journal of Renal Nutrition* (2007) 17:3 (179-188)

## 15.6. Ograniczenia

1. Ketosteril® stosowany w terapii przewlekłej choroby nerek - analiza problemu decyzyjnego. IA Kraków, 2012.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Ketosteril® [27-09-2012 r.].
3. Projekt programu terapeutycznego [redacted]
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
5. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 29-08-2012 r.]
6. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P et al., Keto acid therapy In predialysis chronic kidney disease patients: final consensus, *Journal of Renal Nutrition*, vol 22, no 2S, 2012; 22-24.
7. Liberati A, Meta-analysis: the case of low protein diet in chronic renal insufficiency, *Journal of nephrology*, vol.6, no.1 ., 48-50.
8. Małyszko J, Przewlekła niewydolność nerek — problem tylko nefrologów? *Choroby Serca i Naczyń* 2005, tom 2, nr 2, 78–83.

9. Kozłowska-Trusewicz D, Przewlekła niewydolność nerek – rola określania filtracji kłębkowej GFR we wczesnej diagnostyce, *Rocznik Medyczny*, 2007, t. XIV, v. 1.
10. Hyla-Klekot L, Franciszek Kokot F, Klinger M, Rutkowski B, Durlik M, *Nefrologia - postępy w 2008 roku Medycyna Praktyczna* 2009/03,  
[http://ptwakc.org.pl/index.php?aid=43181&\\_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A](http://ptwakc.org.pl/index.php?aid=43181&_tc=7F83C91A4E31843177B99AC34A553D5A)
11. Brunori G, Battista FV, Parrinello G et al., Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study, *American Journal of Kidney Diseases*, vol 49, no 5, 2007: 569-580.
12. Szczeklik A. red., *Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna* 2011.
13. Smith G, Shlipak M, Havranek E et al, Serum Urea Nitrogen, Creatinine, and Estimators of Renal Function - Mortality in Older Patients With Cardiovascular Disease, *Arch Intern Med.* 2006;166:1134-1142.
14. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS et al, Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates, *Journal of the American College of Cardiology*, 2005;45:1781-6.
15. Pietrzyk J, red, *Żywienie chorych z niewydolnością nerek*, 2010 wydanie VI uzupełnione,  
<http://osod.info/wp-content/uploads/2012/05/%C5%BBwienie-wyd.-VI-2010.pdf>
16. Czekalski S, Rutkowski B, Małgorzewicz S, Dębska-Ślizień A, Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, *Forum Nefrologiczne*, 2011, tom 4, nr 2, 183-188.

## 15.7. Dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. <http://pulsmedycyny.pl/2578970,57794,pogorszenie-rokowan-dla-pacjentow-z-przewlekla-niewydolnoscia-nerek>

Opinia eksperta klinicznego

4. Ketosteril® stosowany w terapii przewlekłej choroby nerek - analiza problemu decyzyjnego. IA Kraków, 2012.
5. Warzocha A, Liberek T, Rutkowski B, Kiedy rozpocząć leczenie dializą? *Forum Nefrologiczne*, 2010, tom 3, nr 2, 90-94.
6. European Best Practice Guidelines Nephrol Dial Transplant (2002) 17 (Suppl 7): 7-15.
7. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. [<http://www.cochrane-handbook.org/>].
8. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3.

9. Fouque D. Wang P. Laville M. Boissel J.-P. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2000) 15:12 (1986-1992).
10. Fouque D. Wang P. Laville M. Boissel J.P. Low protein diets for chronic renal failure in non diabetic adults. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) (2001) :2 (CD001892).
11. Fouque D. Laville M. Boissel J.P. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) (2006) 19:2 (CD001892).

## 16. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie ketoanalogów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (stan na 18.07.2012 r.) .....	27
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu ( <i>Garneata 2012-unpublished, Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ) .....	36
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy ( [REDACTED] [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ) .....	40
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów włączonych do badań [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 2005</i> .....	42
Tabela 5. Charakterystyka interwencji ( [REDACTED] , <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ) .....	44
Tabela 6. Charakterystyka punktów końcowych ( <i>Garneata 2012-unpublished, Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ) .....	49
[REDACTED] .....	57
[REDACTED] .....	58
Tabela 9. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia RRT w okresie obserwacji do 48 tygodni; VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] , <i>Mircescu 2007</i> ) .....	58
[REDACTED] .....	59
Tabela 11. Czas „przeżycia” nerki dla 48-tygodniowego okresu leczenia; VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] [REDACTED] <i>Mircescu 2007</i> ) .....	60
Tabela 12. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) eGFR dla 48 tygodniowego okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] [REDACTED] <i>Mircescu 2007</i> ) .....	61
Tabela 13. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian C <sub>cr</sub> dla okresu obserwacji równego 4 miesiące. (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	62
Tabela 14. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz z różnicami średnich zmian S <sub>cr</sub> dla dwóch okresów obserwacji: 16 tyg. i 48 tyg. (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> ) .....	63
Tabela 15. Obliczona różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy grupami dla 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Mircescu 2007</i> ) .....	63
Tabela 16. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) S <sub>ur</sub> dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 12-18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ) .....	64

Tabela 17. Obliczona różnica średnich zmian stężenia mocznika w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	66
Tabela 18. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Malvy 1999</i> ).....	67
Tabela 19. Iloraz szans wystąpienia zgonu w okresie obserwacji do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Malvy 1999</i> ) .....	67
Tabela 20. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> ) .....	68
Tabela 21. Obliczona różnica średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i 48 tyg. obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> ) .....	69
Tabela 22. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia wapnia w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 48 tygodni oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ).....	70
Tabela 23. Obliczona różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	71
Tabela 24. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) stężenia fosforu w surowicy dla okresów obserwacji: 4 miesiące, 48 tygodni oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999</i> ).....	72
Tabela 25. Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	73
Tabela 26. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń CaxP podczas 48 tygodni leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007</i> ) .....	74
Tabela 27. Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem T0 oraz różnicą średnich zmian/końcowych aktywności fosfatazy zasadowej podczas 12 i średnio 18 miesięcy okresu obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Mircescu 2007, Malvy 1999</i> ) .....	75
Tabela 28. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) BMI dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> ) .....	76
Tabela 29. Obliczona różnica średnich zmian BMI pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	77
Tabela 30. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy leczenia (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Malvy 1999</i> ) .....	78
Tabela 31. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) TSF dla okresu obserwacji: 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007</i> ) .....	78
Tabela 32. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem baseline (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego TSF dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 2005</i> ) .....	79

Tabela 33. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) MAMC dla okresu obserwacji: 48 tygodni (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007) .....	80
Tabela 34. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicami średnich zmian procentowego MAMC dla okresu obserwacji równego 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005) .....	81
Tabela 35. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian procentowej masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005).....	82
Tabela 36. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian masy tkanki tłuszczowej dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy(Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	82
Tabela 37. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian beztłuszczowej masy ciała dla dwóch okresów obserwacji: 4 miesiące i średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999) .....	83
Tabela 38. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) stężenia albumin dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999) .....	84
Tabela 39. Obliczona różnica średnich zmian stężenia albumin pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005).....	85
Tabela 40. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) stężenia cholesterolu dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999).....	86
Tabela 41. Obliczona różnica średnich zmian stężenia cholesterolu pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005).....	87
Tabela 42. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresów obserwacji: 4 miesiące oraz średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999) .....	88
Tabela 43. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia BBP dla okresu obserwacji: średnio 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	89
Tabela 44. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007).....	89
Tabela 45. Liczby oraz odsetki pacjentów, którzy stosowali się do zalecanej diety w okresie do 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999) .....	91
Tabela 46. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) spożycia białka dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] Mircescu 2007, Feiten 2005, Malvy 1999).....	92
Tabela 47. Obliczona różnica średnich zmian spożycia białka pomiędzy grupami dla 4 miesięcy i średnio 18 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD (Feiten 2005, Malvy 1999)....	93

Tabela 48. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) podaży energii dla okresów obserwacji: 48 tygodni, średnio 18 miesięcy oraz 4 miesiące (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> ) .....	94
Tabela 49. Obliczona różnica średnich zmian podaży energii pomiędzy grupami dla 4 miesięcy obserwacji i leczenia; VLPD+KA vs LPD ( <i>Feiten 200</i> ).....	95
Tabela 50. Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie obserwacji od 12 do średnio 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( [REDACTED] <i>Mircescu 2007, Malvy 1999</i> ).....	96
[REDACTED] .....	98
Tabela 52. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	100
Tabela 53. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do analizy ( <i>Jungers 1987</i> ).....	102
Tabela 54. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania <i>Jungers 1987</i> .....	103
Tabela 55. Charakterystyka interwencji ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	104
Tabela 56. Charakterystyka analizowanych i pozostałych punktów końcowych ( <i>Jungers 1987</i> ) ....	106
Tabela 57. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła potrzeba rozpoczęcia RRT (dializy) w okresie obserwacji do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	109
Tabela 58. Czas „przeżycia” nerki dla okresu obserwacji od 4 do 18 m-cy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	110
Tabela 59. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicami średnich zmian $C_{Cr}$ dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	110
Tabela 60. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami na końcu badania względem <i>baseline</i> oraz różnicami średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy ( $S_{Cr}$ ); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	111
Tabela 61. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian $S_{Ur}$ dla okresu obserwacji: 4 - 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	111
Tabela 62. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji od co najmniej 3 miesięcy do około 37 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	112
Tabela 63. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia wodorowęglanów w surowicy dla okresu obserwacji: od 4 do 18 m-cy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	113
Tabela 64. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia wapnia w surowicy dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	113
Tabela 65. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia fosforu w surowicy dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	114
Tabela 66. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian iloczynu stężeń $CaxP$ podczas 4-18 miesięcy obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	115






Tabela 67. Średnie wartości wraz z obliczoną średnią zmianą względem <i>baseline</i> T0 oraz różnicą średnich zmian stężenia potasu podczas okresu obserwacji 4-18 miesięcy(Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	115
Tabela 68. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian masy ciała dla okresu obserwacji od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	116
Tabela 69. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian AMC dla okresu obserwacji: od 4 do 18 m-cy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	117
Tabela 70. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia albumin dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	118
Tabela 71. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia transferyny dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	118
Tabela 72. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian stężenia cholesterolu dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	119
Tabela 73. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicami średnich zmian stężenia triglicerydów dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	120
Tabela 74. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami względem <i>baseline</i> (T0) oraz różnicą średnich zmian spożycia białka dla okresu obserwacji: od 4 do 18 miesięcy (Tk); VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	121
Tabela 75. Liczby oraz odsetki pacjentów, których utracono z badania w okresie pierwszych 3 miesięcy badania; VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ).....	121
Tabela 76. Liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w okresie od 4 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD ( <i>Jungers 1987</i> ) .....	122
Tabela77. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badań [redacted] <i>Mircescu 2007, Feiten 2005</i> oraz <i>Malvy 1999</i> , w których skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka porównano z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego/niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z PChN w stadium IV i V .....	123
Tabela78. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania <i>Jungers 1987</i> , w którym skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z dietą ze znacznie ograniczoną podażą białka porównano z dietą niskobiałkową w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego/ niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych z PChN w stadium V.....	131
Tabela 79. Ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu <i>Ketosteril®</i> u osób powyżej 18 r. ż. z PChN w stadium IV i V ( <i>Aparicio 2000</i> [10], <i>Meisinger 1987</i> [11], <i>Baillet 2001</i> [12], <i>Kampf 1980</i> [13], <i>Prakash 2004</i> [14]) .....	137
Tabela 80. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu ( <i>MDRDS Study B</i> , <i>Lindenau 1990</i> , <i>Di Iorio 2003</i> ) .....	143

<b>Tabela 81. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami eGFR, stężenia mocznika, fosforu albumin, cholesterolu i troglicerydów w surowicy oraz zmianami masy ciała i spożycia białka względem <i>baseline</i> (T0) podczas 48 tyg-2,2 roku obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD ( [redacted] <i>Mircescu 2007, Malvy 1999, MDRDS Study B, Di Iorio 2003</i>).....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 82. Średnie wartości wraz z obliczonymi średnimi zmianami stężenia kreatyniny, wapnia oraz fosforu w surowicy względem <i>baseline</i> (T0) podczas 12-18 miesięcy obserwacji (Tk); VLPD+KA vs LPD (<i>Jungers 1987, Lindenau 1990</i>) .....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 83. Tabelaaryczne zestawienie wyników z najbardziej aktualnych (2000-2012) przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną diet niskobiałkowych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.....</b>	<b>192</b>
<b>Tabela 84. Strategia wyszukiwania CRD 17.07.2012 .....</b>	<b>193</b>
<b>Tabela 85. Strategia wyszukiwania PubMed 13.07.2012 .....</b>	<b>193</b>
<b>Tabela 86. Strategia wyszukiwania Embase 13.07.2012.....</b>	<b>194</b>
<b>Tabela 87. Strategia wyszukiwania Cochrane 17.07.2012 .....</b>	<b>195</b>
<b>Tabela 88. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .....</b>	<b>198</b>
<b>[redacted] .....</b>	<b>198</b>
<b>Tabela 90. Ocena wiarygodności badania <i>Mircescu 2007</i>.....</b>	<b>199</b>
<b>Tabela 91. Ocena wiarygodności badania <i>Feiten 2005</i>.....</b>	<b>199</b>
<b>Tabela 92. Ocena wiarygodności badania <i>Malvy 1999</i> .....</b>	<b>200</b>
<b>Tabela 93. Ocena wiarygodności badania <i>Jungers 1987</i> .....</b>	<b>200</b>
<b>Tabela 94. Skład jakościowy i ilościowy preparatu <i>Ketosteril</i>® [Charakterystyka Produktu Leczniczego].....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 95. Skład jakościowy i ilościowy preparatu <i>Alfa kappa</i>® [Di Iorio 2003] .....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 96. Skład jakościowy i ilościowy preparatu <i>ketoanalogi Ross Laboratories</i> [Masud 1994] ..</b>	<b>208</b>
<b>Tabela 97. Skład jakościowy i ilościowy preparatu <i>Cetolog</i>® [Bernhard 2001] .....</b>	<b>208</b>

## 17. SPIS WYKRESÓW

.....	59
.....	62
<b>Wykres 3. Metaanaliza różnicy średnich zmian SUR w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999) .....</b>	<b>65</b>
<b>Wykres 4. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999) .....</b>	<b>71</b>
<b>Wykres 5. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999) .....</b>	<b>73</b>
.....	77
.....	79
.....	80
.....	85
.....	87
.....	90
.....	93
.....	95
.....	97
.....	98
.....	152
<b>Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia mocznika w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003) .....</b>	<b>153</b>
<b>Wykres 18. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od ok. 12 do 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003) .....</b>	<b>154</b>

<b>Wykres 19. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Mircescu 2007, Malvy 1999, Di Iorio 2003) .....</b>	<b>155</b>
	<b>156</b>
	<b>157</b>
<b>Wykres 22. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia triglicerydów w okresie 18 miesięcy; VLPD+KA vs LPD (Malvy 1999, Di Iorio 2003) .....</b>	<b>158</b>
	<b>159</b>
<b>Wykres 24. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990) .....</b>	<b>163</b>
<b>Wykres 25. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia wapnia w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990) .....</b>	<b>164</b>
<b>Wykres 26. Metaanaliza różnicy średnich zmian stężenia fosforu w surowicy w okresie od 12 do średnio 18 miesięcy.; VLPD+KA vs LPD (Jungers 1987, Lindenau 1990) .....</b>	<b>165</b>
<b>Wykres 27. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....</b>	<b>197</b>