



IGNORANTIA NOCET

Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów)
w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą
w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek,
u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego
lub niewystarczającego metabolizmu białek

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 08.08.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 8 sierpnia 2019 r. kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.14.2019.AW.3 z dnia 19 kwietnia 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 7 grudnia 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena jakości badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Obliczenia.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Charakterystyka badań włączonych do analizy; ⊗ Obliczenia.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na *zlecenie* firmy Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy.....	15
2. Metodyka.....	15
3. Przegląd systematyczny	18
3.1. Źródła danych	18
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	19
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	19
3.3.1. Strategia wyszukiwania	19
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	21
3.3.3. Badania włączone	22
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	25
3.4.1. Strategia wyszukiwania	25
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.4.3. Badania włączone	30
3.5. Ocena jakości badań.....	34
3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych	34
3.7. Włączone badania pierwotne	36
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	36

3.7.2. Punkty końcowe	42
3.7.3. Ocena w skali GRADE	64
3.7.4. Ocena homogeniczności	66
3.7.5. Ekstrakcja danych	72
3.7.6. Ocena jakości informacji	72
3.8. Włączone badania pierwotne (przegląd systematyczny po zmianie kryteriów w programie lekowym).....	77
3.8.1. Charakterystyka badania <i>Milovanova 2018</i>	77
3.8.2. Punkty końcowe badanie <i>Milovanova 2018</i>	80
3.8.3. Ocena w skali GRADE badanie <i>Milovanova 2018</i>	90
3.8.4. Ocena homogeniczności badanie <i>Milovanova 2018</i>	90
3.8.5. Ocena jakości informacji badanie <i>Milovanova 2018</i>	90
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	92
3.10. Ocena skuteczności VLPD+KA względem LPD	96
3.10.1. Progresja PChN	97
3.10.2. Ocena funkcji nerek	100
3.10.3. Ciśnienie krwi i stosowanie leków hipotensyjnych	103
3.10.4. Suplementacja	105
3.11. Ocena bezpieczeństwa VLPD+KA względem LPD.....	107
3.11.1. Ocena stanu odżywienia	107
3.11.2. Parametry antropometryczne	108
3.11.3. Parametry biochemiczne	111

3.11.4. Zdarzenia niepożądane	119
3.11.5. Zgony	120
3.12. Ocena skuteczności LPD+KA vs LPD	120
3.12.1. Ocena funkcji nerek	121
3.12.2. Ocena gospodarki wapniowo-fosforowej	121
3.12.3. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	122
3.13. Ocena bezpieczeństwa LPD+KA względem LPD	124
3.13.1. Ocena parametrów antropometrycznych	125
3.13.2. Ocena parametrów biochemicznych	125
3.14. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa	128
3.14.1. PSUR	128
3.14.2. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności przedstawione w <i>ChPL Ketosteril®</i>	129
3.14.3. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w <i>ChPL Ketosteril®</i>	129
3.15. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych	130
4. Ograniczenia	134
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	136
6. Dyskusja	142
7. Załączniki	148
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	148
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	150

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	153
7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	155
7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR2).....	159
7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	163
7.6.1. Badanie <i>Feiten 2005</i>	163
7.6.2. Badanie <i>Mircescu 2007</i>	165
7.6.3. Badanie <i>Garneata 2016</i>	167
7.6.4. Badanie <i>Milovanova 2018</i>	169
7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	172
7.8. Skale oceny jakości badań.....	180
7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	186
7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	187
8. Spis tabel	189
9. Spis rysunków	193
10. Bibliografia.....	194

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> – inhibitory konwertazy angiotensyny
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis 2</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ARB	ang. <i>angiotensin II receptor blocker</i> – blokery receptora dla angiotensyny II
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> – przewlekła choroba nerek
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne (ostrej fazy)
EAA	ang. <i>essential amino acids</i> – aminokwasy egzogenne
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IGF	ang. <i>insulin-like growth factor</i> – insulinopodobny czynnik wzrostu
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KA	ketoanalogi aminokwasów
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i> – poprawa globalnych wyników w chorobach nerek
LBM	ang. <i>lean body mass</i> – beztłuszczowa masa ciała
LPD	ang. <i>low protein diet</i> – dieta niskobiałkowa
m.c.	masa ciała
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – modyfikacja diety w chorobach nerek
MAMC	ang. <i>midarm muscular circumference</i> – obwód środkowej części ramienia
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
nPNA	ang. <i>normalized Protein Nitrogen Appearance</i> – znormalizowany stosunek azotu białkowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTH	parathormon
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RRT	ang. <i>renal replacement therapy</i> – terapia nerkozastępcza
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SGA	ang. <i>Subjective Global Assessment</i> – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TSF	ang. <i>tricipital skinfold</i> – grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia
UNIFESP	br. <i>Universidade Federal de São Paulo</i> – Uniwersytet w São Paulo, gdzie stworzono oprogramowanie służące do oceny średniej podaży energii w diecie

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMI ^{PIB}	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLPD	ang. <i>very low protein diet</i> – dieta bardzo niskobiałkowa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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 (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą stosowanego w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z terapią opcjonalną.*

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do analizy klinicznej włączono 3 przeglądy systematyczne (Fouque 2009, Jiang 2016, Hahn 2018) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż na podstawie włączonego przeglądu nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora.

W II etapie do analizy klinicznej włączono 3 badania randomizowane, otwarte, jednośrodkowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z bardzo niskobiałkową dietą względem diety niskobiałkowej. Badania

opisano w publikacjach *Feiten 2005*, *Mircescu 2007* i *Garneata 2016*. W wyniku konsultacji zapisów programu lekowego z Ekspertami klinicznymi, zapisy programu zostały zmienione poszerzając populację docelową o chorych w 3. stadium zaawansowania PChN. Dla kryteriów włączenia uwzględniających zmiany w opisie programu lekowego wykonano ponowny przegląd systematyczny, w ramach którego oprócz wskazanych powyżej 3 badań do analizy włączono dodatkowe badanie *Milovanova 2018* (dotyczące populacji z PChN o stopniu nasilenia 3b. i 4.)

Nie wykonywano metaanaliz danych z włączonych badań. Badanie *Mircescu 2007* stanowiło pilotaż dla badania *Garneata 2016* i było przeprowadzone w tym samym ośrodku, istnieje więc duże prawdopodobieństwo, że w badaniach uczestniczyli ci sami chorzy. Kumulacja takich danych nie jest uprawniona. Z kolei krótki okres obserwacji w badaniu *Feiten 2005* nie pozwalał na metaanalizę z danymi z długookresowych badań *Garneata 2016* lub *Mircescu 2007*. Natomiast dane dla spójnych punktów końcowych przedstawione dla zbliżonych (krótkich) okresów obserwacji nie zostały skumulowane ze względu np. na odmienną prezentację danych (średnia lub mediana). Badanie *Milovanova 2018* również nie było metaanalizowane ze względu na różnice w zakresie metodyki i populacji w porównaniu z pozostałymi badaniami.

Skuteczność kliniczna

Udowodniono, że VLPD¹+KA² **skutecznie spowalnia progresję PChN³**. Odnotowano istotną statystycznie (w opinii analityków także klinicznie) różnicę względem LPD⁴, przy znacznej sile interwencji (NNT⁵=4). Wykazano, że przy stosowaniu VLPD+KA ryzyko progresji PChN zmniejszy się o 90% w porównaniu do LPD. Stosowanie VLPD+KA **wiąże się ze znacznie rzadszą koniecznością rozpoczęcia RRT⁶** w ciągu roku w porównaniu do LPD. Różnica w zakresie ryzyka rozpoczęcia RRT pomiędzy grupami była istotna statystycznie a siła interwencji wysoka (NNT=10). W pilotażowym eksperymencie różnica ta była nawet większa, a siła interwencji znaczna (NNT=5). Różnice te można ocenić jako istotne klinicznie. Ponadto,

¹ ang. *very low protein diet* – dieta bardzo niskobiałkowa

² ketoanalogi aminokwasów

³ Przewlekła Choroba Nerek

⁴ ang. *low protein diet* – dieta niskobiałkowa

⁵ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

⁶ ang. *renal replacement therapy* – terapia nerkozastępcza

odsetek chorych, u których wartość eGFR⁷ uległa redukcji o >50% był istotnie statystycznie mniejszy w grupie VLPD+KA niż w LPD. Siła interwencji była duża (NNT=7), a różnicę tę można określić jako istotną klinicznie.

Stosowanie VLPD+KA jest związane z **istotnie statystycznie rzadszym występowaniem pogorszenia czynności nerek**, a siła interwencji w tym zakresie jest duża (NNT=4). Udowodniono, że przy stosowaniu VLPD+KA **spadek eGFR był istotnie statystycznie i klinicznie mniejszy** niż w przypadku LPD, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii medycznej.

Wykazano, że drastyczne obniżenie podaży białka w diecie (grupa VLPD+KA) **nie wpływa negatywnie na ciśnienie krwi chorych** względem LPD. Wśród chorych stosujących preparat Ketosteril® nie było więc konieczności częstszego stosowania leków obniżających ciśnienie krwi niż u chorych leczonych za pomocą LPD.

Stosowanie VLPD+KA **pozwała na zmniejszenie ilości przyjmowanych suplementów**. Wykazano statystycznie istotne różnice między grupami w częstości suplementacji wodorowęglanem sodu oraz witaminą D, w obydwu przypadkach siła interwencji jest duża (NNT wynosiło odpowiednio 5 i 4). Suplementacja wapnia także była mniejsza w grupie VLPD+KA.

Z kolei w badaniu *Milovanova 2018* można wykazano, **istotną statystycznie różnicę** świadczącą o korzystnym wpływie diety LPD+KA względem grupy kontrolnej w zakresie **średnich wartości eGRF** po 14 miesiącach.

Ponadto w badaniu tym wykazano znamienne niższą częstość stosowania związków wiążących fosfor w grupie badanej i niższą częstość stosowania witaminy D (różnica nie była jednak istotna statystycznie), co potwierdza wyniki uzyskane w innych badaniach wyniki wskazujące na **ograniczenie konieczności stosowania suplementów**.

W badaniu wykazano również istotną statystycznie różnicę wskazującą na **korzyść LPD+KA dla większości ocenianych parametrów związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym**

⁷ ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

(centralne ciśnienie tętnicze, wskaźnik wzmocnienia oraz wskaźnik masy lewej komory serca, wskaźnik zwapnienia zastawki serca).

Bezpieczeństwo

Preparat Ketosteril® jest bezpieczny, wg [REDAKTOWANE]⁸ [REDAKTOWANE]

Podczas drastycznego obniżania podaży białka z dietą największe ryzyko stanowi niedożywienie. Bezpieczeństwo stosowania VLPD+KA oceniono więc przede wszystkim za pomocą parametrów odnoszących się do ryzyka związanego z bardzo niską podażą białka tj.: stan odżywienia, parametry antropometryczne oraz parametry biochemiczne.

W żadnym z badań **nie odnotowano pogorszenia stanu odżywienia** ocenianego za pomocą subiektywnej skali SGA⁹. W badaniach włączonych do analizy większość chorych miała prawidłowy stan odżywienia i nie obserwowano różnic między grupami.

Udowodniono, że stosowanie VLPD+KA nie powoduje pogorszenia parametrów antropometrycznych takich jak BMI¹⁰, TSF¹¹, MAMC¹², LBM¹³, czy masa tkanki tłuszczowej.

Spośród parametrów biochemicznych u chorych stosujących VLPD+KA odnotowano **istotnie statystycznie, a także klinicznie mniejsze stężenie** w surowicy: kwasu moczowego, mocznika, fosforanów, PTH¹⁴, produktów przemian wapniowo-fosforanowych oraz CRP¹⁵. **Świadczy to o korzystnym wpływie zastosowanej terapii**, ponieważ po zastosowaniu terapii wartości tych parametrów znajdowały się bliżej normy.

Autorzy badań włączonych do analizy nie zarejestrowali żadnych zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji. Nie odnotowywano także zgonów.

⁸ [REDAKTOWANE]

⁹ ang. *Subjective Global Assessment* – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia

¹⁰ ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała

¹¹ ang. *tricipital skinfold* – grubość fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia

¹² ang. *midarm muscular circumference* – obwód środkowej części ramienia

¹³ ang. *lean body mass* – beztłuszczowa masa ciała

¹⁴ parathormon

¹⁵ ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne (ostrej fazy)

Analiza wyników badania *Milovanova 2018* dla **parametrów antropometrycznych** wskazała na znamienne przewagę LPD+KA względem LPD. **Istotne statystycznie różnice** na korzyść LPD+KA odnotowano również dla większości ocenianych **parametrów biochemicznych** takich jak np. stężenie fosforanów, PTH, mocznika, CRP, wapnia całkowitego, białka Klotho.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Ketosteril® oceniany jest jako pozytywny.

Analizie poddano także *adherence/compliance*, czyli stosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Ocena tego parametru jest niezwykle istotna podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie VLPD+KA i LPD. Spożycie białka znajdowało się na zalecanych poziomie, tj. 0,3 g/kg/dobę w grupach badanych i 0,6 g/kg/dobę w grupach kontrolnych. Jedynie w krótkookresowym badaniu *Feiten 2005* można obserwować odstępstwa od zaleceń dietetycznych.

Brak stosowania się do zaleceń dietetycznych obserwowany w badaniu *Feiten 2005* prawdopodobnie jest przyczyną niespójności w niektórych parametrach biochemicznych ocenianych także w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*.

Wyniki badania *Milovanova 2018* potwierdzają korzystny wpływ ocenianej interwencji i stanowią cenne uzupełnienie analizy, nie mniej jednak ze względu na metodykę i jakość dowodów podstawę do wnioskowania w ramach analiz nadal powinno stanowić badanie *Garneata 2016*.

WNIOSKI

Preparat Ketosteril® pozwala na obniżenie podaży białka w diecie nawet do 0,3 g/kg/dobę, dzięki czemu możliwe jest skuteczne wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej bez ryzyka niedożywienia. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono więc, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [35] celem analizy klinicznej dla preparatu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą stosowanego w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
-

- ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;

-
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

Na etapie konsultacji projektu programu lekowego w Ministerstwie Zdrowia eksperci kliniczni zaproponowali zmiany w kryteriach kwalifikacji i kontynuacji terapii. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych kwalifikacja do terapii została poszerzona o stadium 3. Ze względu na fakt, iż zmiany te w znacznym stopniu wpłynęły na kształt programu analiza kliniczna została zaktualizowana z uwzględnieniem zmienionych kryteriów. Wykonano ponownie przegląd systematyczny dla zmienionych kryteriów w dokumencie pozostawiono jednak również wyniki pierwotnego przeglądu, a nowy przegląd systematyczny wraz z jego wynikami opisano w niezależnych rozdziałach/podrozdziałach, chyba że aktualizacja nie wpłynęła na kształt danego rozdziału w takiej sytuacji pozostawał on bez zmian zgodnie z pierwotną wersją raportu.

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [13], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA¹⁶, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁷ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

¹⁶ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

¹⁷ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) oraz ChPL¹⁸ Ketosteril®.

Źródła danych zgodne dla pierwotnego i nowego przeglądu systematycznego (wykonanego w związku ze zmianami w opisie programu lekowego).

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

Kryteria zgodne dla pierwotnego i nowego przeglądu systematycznego (wykonanego w związku ze zmianami w opisie programu lekowego).

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z przewlekłą chorobą nerek) oraz interwencji badanej (Ketosteril® w połączeniu z dietą zawierającą restrykcje białkowe). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania

¹⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego

bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL¹⁹).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – streszczenie (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

Kryteria zgodne dla pierwotnego i nowego przeglądu systematycznego (wykonanego w związku ze zmianami w opisie programu lekowego).

¹⁹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²⁰ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia dla opracowań wtórnych przedstawione w pierwotnej wersji raportu (dla populacji w 4. i 5. stadium zaawansowania PChN).

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I (wersja pierwotna)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w 4. lub 5. stadium, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra choroba nerek, istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych)
Interwencja	Ketosteril® (preparat ketoanalogów i hydroksyanalogów aminokwasów oraz L-aminokwasów) w postaci tabletek powlekanych stosownych doustnie 4 do 8 tabl. trzy razy na dobę w czasie posiłków (12-24 tabl. po 630 mg każda). Komentarz: Stosowany w zapobieganiu i leczeniu, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 40 g/dobę (<0,6 g/kg m.c. ²¹ /dobę).	Inna niż wymieniona (np. preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym).
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia dla opracowań wtórnych przedstawione w nowego przeglądu wykonanego ze względu na zmiany w zapisach programu lekowego (dla populacji w 3., 4. i 5. stadium zaawansowania PChN).

²⁰ przeglądy spełniające kryteria Cook [9]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

²¹ m.c. – masa ciała

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I (nowy przegląd)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w 3., 4. lub 5. stadium, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT, przestrzegający ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące (spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra choroba nerek, istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwwzpalnych).
Interwencja	Ketosteril® (preparat ketoanalogów i hydroksyanalogów aminokwasów oraz L-aminokwasów) w postaci tabletek powlekanych stosownych doustnie 4 do 8 tabl. trzy razy na dobę w czasie posiłków (12-24 tabl. po 630 mg każda). Komentarz: Stosowany w zapobieganiu i leczeniu, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę.	Inna niż wymieniona (np. preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym).
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim lub angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 469 publikacji (trafienia dla aktualizacji) publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której jednak nie odnaleziono żadnej publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (*Fouque 2009* [46], *Jiang 2016* [49], *Hanhn 2018* [48]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W wyniku ponownego przeglądu systematycznego dla zmienionych kryteriów włączenia nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.6 a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.4. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż na podstawie włączonych przeglądów nie było możliwe przeprowadzenie porównawczej oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora.

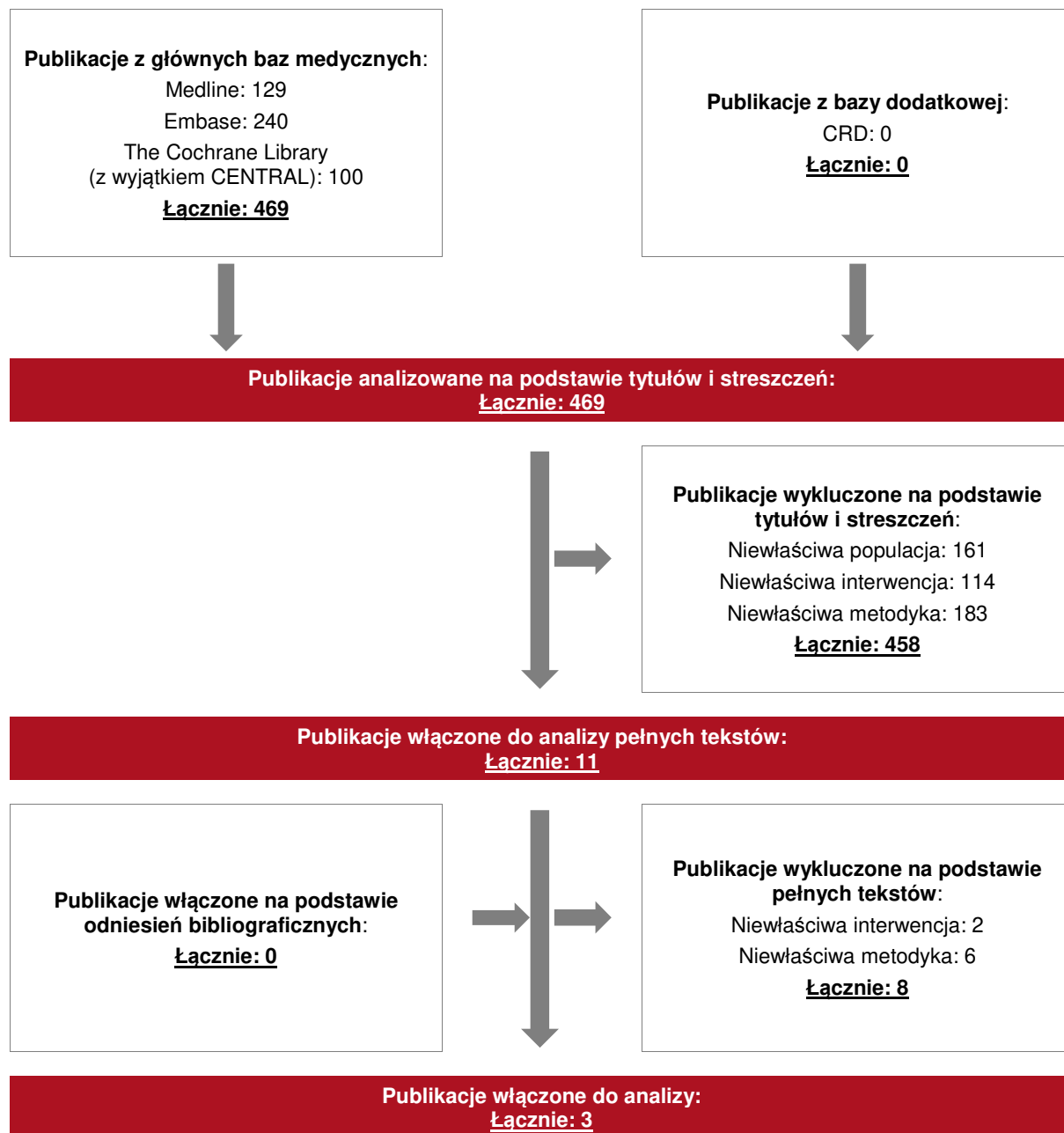
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²² (Rysunek 1).

Ze względu na fakt, iż zastosowano tą samą strategię wyszukiwania a wynik wyszukiwania nie uległ zmianie przedstawiono tylko najbardziej aktualną wersję diagramu PRISMA.

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.4.

²² PRISMA, ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem, poszukiwano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych i rejestrów przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia dla opracowań wtórnych przedstawione w pierwotnej wersji raportu (dla populacji w 4. i 5. stadium zaawansowania PChN).

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II (wersja pierwotna)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w 4. lub 5. stadium, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT, przestrzegający ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące (spożycie białka wynoszące 0,6 g/kg m.c./dobę)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra choroba nerek, istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwwzpalnych)
Interwencja	Ketosteril® (preparat ketoanalogów i hydroksyanalogów aminokwasów oraz L-aminokwasów) w postaci tabletek powlekanych stosownych doustnie 4 do 8 tabl. trzy razy na dobę w czasie posiłków (12-24 tabl. po 630 mg każda). Komentarz: Stosowany w zapobieganiu i leczeniu, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 40 g/dobę (<0,6 g/kg m.c./dobę).	Inna niż wymieniona (np. preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym).
Komparatory	Dieta o ograniczonym spożyciu białka w pożywieniu w ilości równej 40 g/dobę (0,6 g/kg m.c./dobę).	Niezgodny z założonym.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i wskazany komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊕ jakość życia związana z chorobą;	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki lub farmakodynamiki.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ progresja PChN²³; ⊕ ocena funkcji nerek; ⊕ ocena ciśnienia krwi i stosowanie leków hipotensyjnych; ⊕ suplementacja; ⊕ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ⊙ ocena stanu odżywienia; ⊙ parametry antropometryczne; ⊙ parametry biochemiczne; ⊙ częstość występowania zgonów; ⊙ zdarzenia niepożądane. 	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania jednoramienne, badania z udziałem mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania, w których przeprowadzono wstępną ocenę stosowania się do diety o obniżonej podaży białka przed zastosowaniem VLPD+KA ²⁴ (
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Punkty końcowe	Punkty końcowe stanowiące uzupełnienie danych pochodzących z badań włączonych w bazach głównych, np. dane dla dłuższego okresu obserwacji, dodatkowe punkty końcowe.	Jak w bazach głównych.
Metodyka	Taka sama jak w przypadku badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Komparator	n/d	n/d

²³ Przewlekła Choroba Nerek

²⁴ VLPD, ang. *very low protein diet* – dieta bardzo niskobiałkowa; KA – ketoanalogi aminokwasów

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	n/d	n/d
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia dla opracowań wtórnych przedstawione w nowego przeglądu wykonanego ze względu na zmiany w zapisach programu lekowego (dla populacji w 3., 4. i 5. stadium zaawansowania PChN).

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II (nowy przegląd)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z PChN w 3., 4. lub 5. stadium, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek i których nie kieruje się jeszcze na RRT, przestrzegający ubogobiałkowej diety przez ≥ 3 miesiące (spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. ostra choroba nerek, istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych)
Interwencja	Ketosteril® (preparat ketoanalogów i hydroksyanalogów aminokwasów oraz L-aminokwasów) w postaci tabletek powlekanych stosownych doustnie 4 do 8 tabl. trzy razy na dobę w czasie posiłków (12-24 tabl. po 630 mg każda). Komentarz: Stosowany w zapobieganiu i leczeniu, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w żywieniu w ilości maksymalnie 0,4 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,6 g/kg m.c./dobę.	Inna niż wymieniona (np. preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym).
Komparatory	Dieta o ograniczonym spożyciu białka w żywieniu w ilości maksymalnie 0,8 g/kg m.c./dobę.	Niezgodny z założonym.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: ⊗ jakość życia związana z chorobą; ⊗ progresja PChN ²⁵ ; ⊗ ocena funkcji nerek; ⊗ ocena ciśnienia krwi i stosowanie leków hipotensyjnych; ⊗ suplementacja; ⊗ punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki lub farmakodynamiki.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stanu odżywienia; • parametry antropometryczne; • parametry biochemiczne; • częstość występowania zgonów; • zdarzenia niepożądane. 	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy, opracowania poglądowe, opisy przypadków, badania jednoramienne, badania z udziałem mniej niż 10 chorych w grupie.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania, w których przeprowadzono wstępną ocenę stosowania się do diety o obniżonej podaży białka przed zastosowaniem VLPD+KA ²⁶ .	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Punkty końcowe	Punkty końcowe stanowiące uzupełnienie danych pochodzących z badań włączonych w bazach głównych, np. dane dla dłuższego okresu obserwacji, dodatkowe punkty końcowe.	Jak w bazach głównych.
Metodyka	Taka sama jak w przypadku badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Jak w bazach głównych.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	n/d	n/d
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

²⁶ VLPD, ang. *very low protein diet* – dieta bardzo niskobiałkowa; KA – ketoanalogi aminokwasów

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) w pierwotnej wersji raportu odnaleziono 942 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano strony internetowe FDA, EMA, URPLW MiPB i ADRReports, na których jednak nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje.

Do analizy włączono 3 badania randomizowane, jednoośrodkowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® stosowanego łącznie z bardzo niskobiałkową dietą względem diety niskobiałkowej – *Feiten 2015* [45], *Mircescu 2007* [51] i *Garneata 2016* [47]. Badania *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* opisano jako otwarte, natomiast w przypadku badania *Feiten 2015* nie podano informacji o trybie, w jakim zostało przeprowadzone (najprawdopodobniej było to również badanie otwarte).

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Od Zamawiającego otrzymano *PSUR Ketosteril®* [52] oraz *ChPL Ketosteril®* [44], które posłużyły do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 4 rekordy opisujące nieopublikowane badania kliniczne. 2 badania znajdują się w fazie rekrutującej chorych, a 1 w fazie przed rekrutacją chorych, 1 zakończone nieopublikowane. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Ze względu na zmiany w zapisach programu lekowego wykonano powtórny przegląd systematyczny literatury, którego celem była identyfikacja publikacji dla poszerzonych kryteriów włączenia do analizy.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 523 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

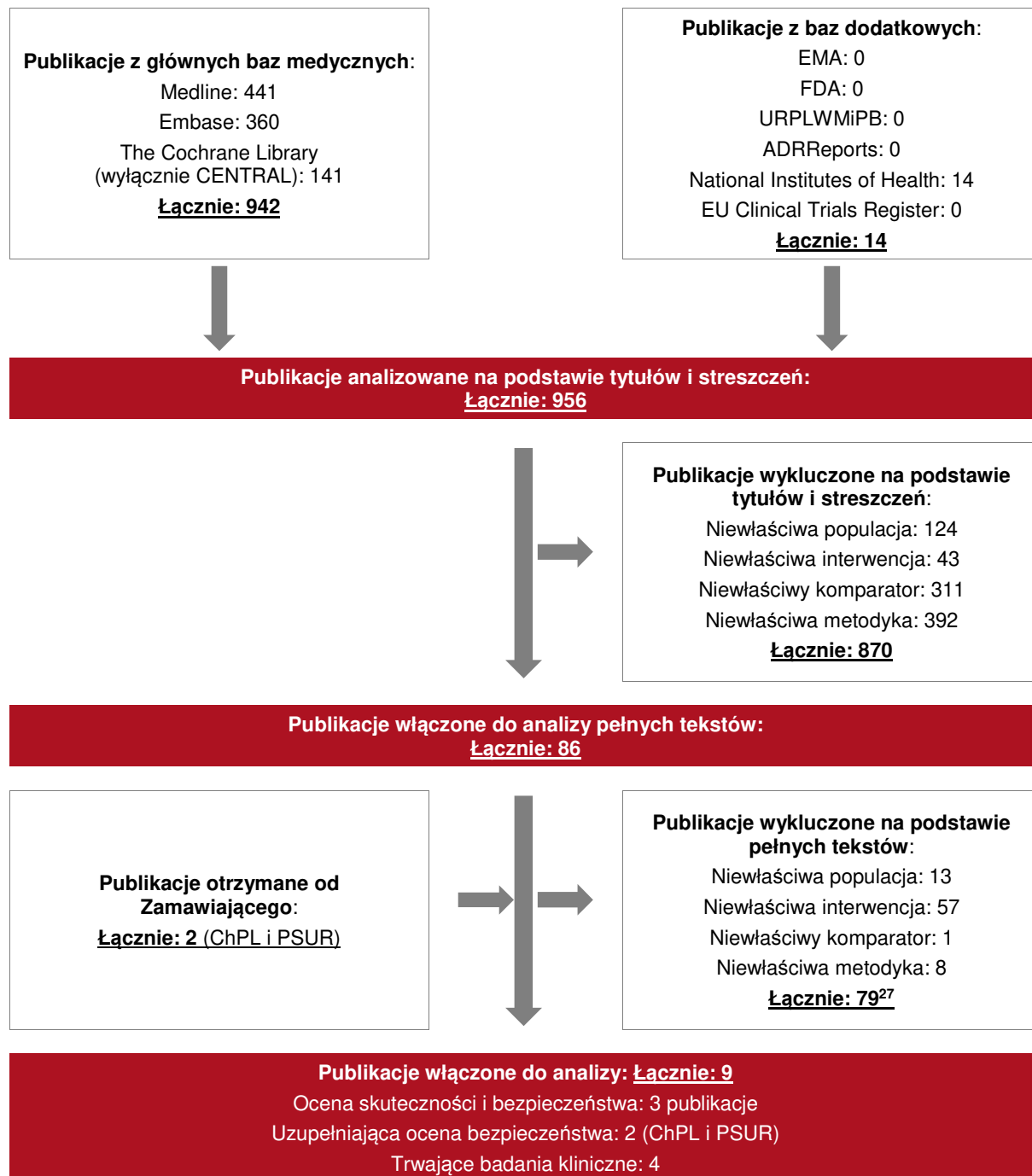
Dodatkowo przeszukano strony internetowe FDA, EMA, URPLW MiPB i ADRReports, na których odnaleziono wyłącznie 1 rekord (EMA).

W wyniku przeszukania baz zidentyfikowano jedno dodatkowe badanie (ponad 3 badania odnaleziono w pierwotnej części raportu) *Milovanova 2018* [50] spełniające kryteria włączenia. W związku z powyższym wnioskowanie w ramach analizy klinicznej zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki 4 badań.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 rekordów opisujące nieopublikowane badania kliniczne. 2 badania znajdują się w fazie rekrutującej chorych, a 1 w fazie przed rekrutacją chorych, 1 zakończone nieopublikowane i 1 badanie o nieznanym statusie rekrutacji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2) dla pierwotnej części raportu oraz (Rysunek 3 Rysunek 1) dla nowego przeglądu po zmianie zapisów programu lekowego. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.6.4.

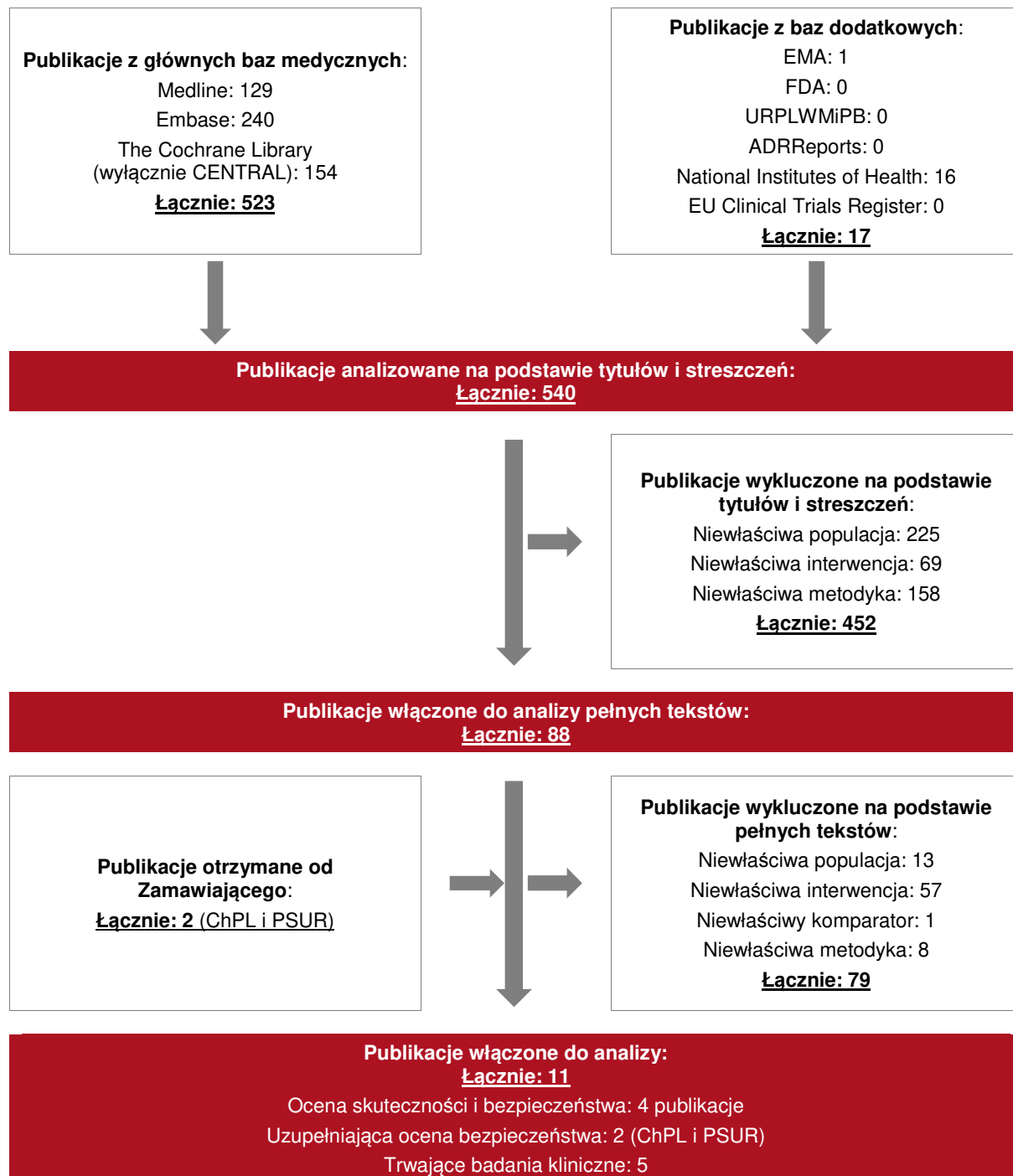
Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II (pierwotna wersja raportu)



²⁷ Wśród wykluczonych znajdowało się badanie *Milovanova 2018*, nie było natomiast publikacji *Satirapoj 2018* opublikowanej pod dacie wyszukiwania

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II (przegląd po zmianie kryteriów programu lekowego)



3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [9]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis 2* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [36]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 46 i Tabela 47).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [17], a w załączniku 7.8 przedstawiono jej wzór (Tabela 48).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [17]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 50).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [14] (Tabela 49 w załączniku 7.8).

3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje (*Jiang 2016* [49], *Fouque 2009* [46] i *Hahn 2018* [48]) spełniające kryteria włączenia do analizy, czyli przeglądy systematyczne, do których włączano badania z udziałem chorych na PChN, którzy stosowali preparat Ketosteril® wraz z VLPD.

Wszystkie przeglądy systematyczne oceniono za pomocą kryteriów Cook i otrzymały one 5 na 5 możliwych do zdobycia punktów. Wedle klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT przeglądy zakwalifikowano do kategorii IA (czyli w ramach przeglądu wykonano metaanalizę danych). Jakość przeglądu *Jiang 2016* oceniono według skali AMSTAR2 jako bardzo niską, *Fouque 2009* – niską, natomiast *Hahn 2018* jako wysoką.

W przeglądzie *Jiang 2016* analizowano dane pochodzące z baz Cochrane Library – Cochrane Renal Group i Central Register of Controlled Trials, PubMed, Embase oraz China Biology Medicine, które przeszukano ostatni raz w kwietniu 2015 r. (nie podano daty przeszukania

bazy China Biology Medicine). Z kolei autorzy przeglądu *Fouque 2009* w ramach wstępnego wyszukiwania przeszukali bazy Medline oraz Embase do 1999 r. Wykonali oni również ręczne przeszukanie abstraktów konferencyjnych w następujących bazach – American Society of Nephrology, European Dialysis Transplant Association i International Society of Nephrology. W ramach aktualizacji wyszukiwania przeszukano specjalistyczny rejestr Cochrane Renal Group i The Cochrane Central Register of Controlled studies, włącznie z materiałami konferencyjnymi (autorzy nie podali daty aktualizacji wyszukiwania). Przegląd *Hahn 2018* jest aktualizacją przeglądu *Fouque 2009* główne źródło danych stanowił Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register, w ramach którego dostępne są badania odnalezione w toku przeszukania głównych baz informacji medycznej jak również dodatkowych źródeł informacji – data przeszukania 2 marca 2018.

Celem przeglądu *Jiang 2016* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa diety o obniżonej podaży białka (niskobiałkowej lub bardzo niskobiałkowej) wzbogaconej o ketoanalogi aminokwasów stosowanej w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Z kolei przeglądy *Fouque 2009* i *Hahn 2018* miały na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa niskobiałkowych diet w zapobieganiu naturalnemu postępowi przewlekłej choroby nerek w szczególności w końcowym stadium niewydolności nerek i opóźnieniu potrzeby rozpoczęcia dializoterapii.

Do przeglądu systematycznego *Jiang 2016* włączono 9 badań (2 z nich spełniały kryteria również do niniejszej analizy: *Feiten 2005* i *Mircescu 2007*), z kolei do przeglądu systematycznego *Fouque 2009* włączono 10 randomizowanych badań klinicznych, spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie *Mircescu 2007*. Do przeglądu *Hahn 2018* włączono 21 badań, spośród których 2 spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Garneata 2016* i *Mircescu 2007*).

W każdym z przeglądów stwierdzono korzystny wpływ diety o obniżonej podaży białka wzbogaconej ketoanalogami aminokwasów, która może skutecznie opóźnić progresję przewlekłej choroby nerek, a także chronić przed całkowitą utratą ich funkcji bez objawów niedożywienia, w porównaniu do diety niskobiałkowej bez suplementacji ketoanalogami aminokwasów.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach przeglądu *Jiang 2016* wykazały również, że dieta o obniżonej zawartości białka może redukować hiperfosfatemię, chronić przed nadczynnością przytarczyc, a także wywierać korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze. Jest to opcja terapeutyczna, która powinna być zalecana chorym w stadium 3-5 przewlekłej choroby nerek. Z kolei autorzy przeglądu *Fouque 2009* zwracają uwagę, że wyniki włączonych do niego

badania nie pozwalają na stwierdzenie, jaka redukcja podaży białka może zostać uznana za optymalną. W badaniach włączonych do przeglądu chorzy przyjmowali więcej białka niż wynikało z zaleceń, w związku z czym, należy regularnie spożycie to kontrolować. Dieta o obniżonej zawartości białka, powinna być w ich opinii proponowana chorym z przewlekłą chorobą nerek o umiarkowanym stopniu nasilenia.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4, a ocenę jakości w załączniku 7.5.

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania randomizowane: *Feiten 2005*, *Mircescu 2007* i *Garneata 2016*. Badanie *Mircescu 2007* było pilotażowym badaniem dla *Garneata 2016*.

We wszystkich włączonych badaniach podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

Wszystkie trzy badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jakość badania *Feiten 2005* oceniono za pomocą skali Jadad na 1 spośród 5 punktów (punkt przyznano za względu na przeprowadzoną randomizację), natomiast jakość badań *Mircescu 2007* oraz *Garneata 2016* oceniono na 2 spośród 5 punktów (punkty przyznano za randomizację i opis utraty chorych z badania).

Czas stosowania interwencji we włączonych badaniach był zróżnicowany – *Feiten 2005* – 4 miesiące, *Mircescu 2007* – 11 miesięcy, *Garneata 2016* – 15 miesięcy. W każdym z badań przeprowadzono okres wstępny, w którym wszyscy chorzy stosowali jedynie dietę niskobiałkową, w celu selekcji chorych, którzy są w stanie przestrzegać zaleceń dietetycznych (w badaniu *Feiten 2005* był to 1 miesiąc, w badaniu *Mircescu 2007* – niemal 3 miesiące, a w badaniu *Garneata 2016* – 36 miesięcy). W badaniu *Garneata 2016* zastosowano dwuetapową ocenę chorych pod względem spełniania kryteriów włączenia oraz dwuetapową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Szczegóły zostały przedstawione na poniższym schemacie.

RANDOMIZACJA

Miesiące:	-36	-3	0	3	15
	faza początkowa (ang. <i>enrollment</i>)	faza przedwstępna (ang. <i>run-in period</i>)	faza wstępna (ang. <i>pre-assessment phase</i>)	faza oceniająca (ang. <i>assessment phase</i>)	
Faza badania	Ocena pod względem spełniania kryteriów włączenia do badania	Ostateczna ocena przed randomizacją	Wstępna ocena uzyskanych wyników	Kontynuacja oceny uzyskanych wyników	

We wszystkich włączonych do analizy badaniach uczestniczyli dorośli z PChN w 4. lub 5. stadium (według klasyfikacji przedstawionej w wytycznych KDIGO²⁸ 2012 [20] bazującej na wartościach GFR (ang. *glomerular filtration rate* – współczynnik przesączania kłębuszkowego) i nasileniu albuminurii). W przypadku badania *Feiten 2005* kryterium włączenia do badania był eGFR²⁹ ≤25 ml/min/1,73 m², a w badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* eGFR <30 ml/min/1,73 m². Średni klirens kreatyniny u chorych w badaniu *Feiten 2005* wynosił 16,7 (grupa badana), 17,8 (grupa kontrolna), w badaniu *Mircescu 2007* 17,9 (grupa badana) i 16,1 (grupa kontrolna), a w badaniu *Garneata 2016* 18,0 (grupa badana) oraz 17,9 (grupa kontrolna).

Liczebność populacji w badaniach także była zróżnicowana i wynosiła: dla badania *Feiten 2005* – 24 chorych, dla badania *Garneata 2016* – 207 chorych, a dla pilotażowego badania *Mircescu 2007* – 53 chorych (przeprowadzonego w celu wyeliminowania wad w procedurze badawczej założonej dla badania *Garneata 2016*, dlatego przeprowadzane jest ono na mniejszej grupie osób – relatywnie do badania głównego).

We wszystkich włączonych badaniach interwencją badaną była bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg m.c./dobę) suplementowana niezbędnymi ketoanalogami aminokwasów w postaci preparatu Ketosteril®, w dawce 1 tabletki/5 kg m.c. chorego, natomiast komparatorem była niskobiałkowa dieta (0,6 g białka/kg m.c./dobę). W badaniu *Mircescu 2007* oraz *Garneata 2017* dopuszczalne odstępstwo od zaleceń dietetycznych (białko i kcal) wynosiło 10%. Z kolei w badaniu *Feiten 2005* nie opisano czy lub w jaki stopniu odstępstwa od zaleceń były tolerowane. W każdym z włączonych badań pierwotnych przed interwencją

²⁸ KDIGO, ang. *Kidney Disease Improving Global Outcome* – poprawa globalnych wyników w chorobach nerek

²⁹ eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

miał miejsce okres wstępny, w którym chorzy stosowali dietę niskobiałkową (0,6 g/kg m.c./dobę).

Chorzy w razie potrzeby mogli także suplementować witaminy oraz przyjmować leki. Chorzy w badaniu *Feiten 2005* mogli stosować witaminy z grupy B, żelazo, leki hipotensyjne (furosemid, ACEI³⁰), węglan wapnia i leki wiążące fosforany. W badaniu *Mircescu 2007* dozwolone było stosowanie w razie potrzeby witamin rozpuszczalnych w wodzie, preparatu Venofer® (żelazo + sacharoza), leków hipotensyjnych (ACEI) i węglanu wapnia. Z kolei chorzy w badaniu *Garneata 2016* mogli przyjmować witaminy rozpuszczalne w wodzie, witaminę D, żelazo, leki hipotensyjne (diuretyki, ACEI), statyny, fibraty, węglan wapnia, wodorowęglan sodu, stymulatory erytropoezy oraz leki wiążące fosforany.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku 7.6.

³⁰ ACEI, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – inhibitory konwertazy angiotensyny

Tabela 5.
Charakterystyka włączonych badań pierwotnych Feiten 2005, Mircescu 2007 i Garneata 2016

Badanie	Typ badania	Ocena jakości	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
Feiten 2005	RCT ³¹ , IIA; Superiority	Jadad: 1/5	Łącznie 5 miesięcy – 1 miesiąc, w czasie którego wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową, a następnie 4 miesiące leczenia po randomizacji	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≤25 ml/min/1,73 m ² w 4. lub 5. stadium PChN (stadia zaawansowania według klasyfikacji KDIGO 2012).	Grupa badana: N=12 Grupa kontrolna: N=12	VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce liczonej jako 1 tabletki/5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na trzy dawki przyjmowane w trakcie posiłku. Oznacza to, że chorzy przyjmowali przeciętnie 14 tabl., czyli 0,125 g/kg m.c./dobę.	LPD ³² , czyli dieta niskobiałkowa 0,6 g białka/kg idealnej m.c./dobę, z czego 50% to wysoko wartościowe białko.
						Chorzy w razie potrzeby mogli także przyjmować witaminy z grupy B, żelazo, leki hipotensyjne (furosemid, ACEI), węglan wapnia, leki wiążące fosforany.	
						<u>Okres wstępny:</u> W fazie początkowej badania wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg idealnej m.c./dobę).	

³¹ RCT, ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

³² LPD, ang. *low protein diet* – dieta niskobiałkowa

Badanie	Typ badania	Ocena jakości	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
Mircescu 2017	RCT, otwarte IIA; Superiority	Jadad: 2/5	Łącznie 60 tygodni (13,8 mies.), w tym 12 tygodni (2,8 mies.) fazy początkowej, w której oceniano chorych pod względem kryteriów włączenia	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m ² w 4. lub 5. stadium PChN (stadia zaawansowania według klasyfikacji KDIGO 2012).	Grupa badana: N=27 Grupa kontrolna: N=26	<p>VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® - 1 kapsułka* na każde 5 kg idealnej m.c. dziennie. Oznacza to, że chorzy przyjmowali przeciętnie 14 tabl., czyli 0,125 g/kg m.c./dobę.</p> <p>Chorzy w razie potrzeby mogli także przyjmować witaminy rozpuszczalne w wodzie, preparat Venofer® (żelazo + sacharoza), leki hipotensyjne (ACEI), węglan wapnia.</p>	<p>LPD, czyli dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) zawierająca wysoko wartościowe białka.</p>
						<p><u>Okres wstępny:</u> W fazie początkowej badania wszyscy chorzy rozpoczęli dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg m.c./dobę).</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena jakości	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
Garneata 2016	RCT, otwarte IIA; Superiority	Jadad: 2/5	<p><u>36 miesięcy przed randomizacją</u>, w których oceniano chorych pod względem kryteriów włączenia:</p> <p>33 miesiące fazy początkowej</p> <p>3 miesiące fazy przedwstępnej</p> <p><u>15 miesięcy po randomizacji</u>:</p> <p>3 miesiące fazy wstępnej</p> <p>12 miesięcy fazy oceniającej</p>	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 4. lub 5. (eGFR <30 ml/min/1,73 m ² w ciągu roku) (stadia zaawansowania według klasyfikacji KDIGO 2012).	<p>Grupa badana: N=104</p> <p>Grupa kontrolna: N=103</p>	<p>VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce 0,125 g/kg idealnej masy ciała na dobę.</p> <p>Chorzy w razie potrzeby mogli także przyjmować witaminy rozpuszczalne w wodzie, wit. D, żelazo, leki hipotensyjne (diuretyki, ACEI), statyny, fibraty, węglan wapnia, wodorowęglan sodu, stymulatory erytropoezy, leki wiążące fosforany.</p>	<p>LPD, czyli konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) zawierająca wysoko wartościowe białka.</p>
						<p><u>Okres wstępny:</u> W fazie początkowej badania wszyscy chorzy rozpoczęli dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg m.c./dobę).</p>	

*autorzy badania używają określenia „kapsułka”, prawdopodobnie chodzi jednak o tabletkę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Ketosteril® występuje w postaci tabletek powlekanych

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Istotnymi klinicznie punktami końcowymi świadczącymi o efektywności terapii były:

- ⊕ progresja PChN;
- ⊕ rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego.

Skuteczność zastosowanej interwencji oceniano także na podstawie >50% redukcji początkowego GFR, ogólnej funkcji nerek, ciśnienia krwi i konieczności stosowania terapii hipotensyjnej, suplementacji wapnia, żelaza, wodorowęglanu sodu oraz witaminy D.

W celu określenia **bezpieczeństwa** stosowanych interwencji posłużono się liczbą zgonów, oceną stanu odżywienia, parametrami biochemicznymi (stężeniem kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, albumin, limfocytów, glukozy oraz oceną równowagi kwasowo-zasadowej i stężeń wapnia i fosforu w surowicy) i antropometrycznymi (masą tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masą ciała, TSF³³, MAMC³⁴).

Stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych oceniano na podstawie spożycia białka oraz podaży energii. Ocena ta ma kluczowe znaczenie podczas analizy efektywności leczenia.

We włączonych do analizy badaniach monitorowano także **częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych**.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 7).

³³ TSF, ang. *tricipital skinfold* – grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia

³⁴ MAMC, ang. *midarm muscular circumference* – obwód środkowej części ramienia

Tabela 6.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		Badanie		
		<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>
Skuteczność				
Progresja PChN		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 i 15 miesięcy
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (RRT ³⁵)		Nie oceniano	Oceniano w czasie od 1 do 11 miesięcy co miesiąc	Oceniano w czasie 12 i 15 miesięcy
>50% redukcja początkowego GFR		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Ocena funkcji nerek	Proteinuria	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
	eGFR	Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie od 1 do 11 miesięcy co miesiąc	Oceniano w czasie od 1 do 15 miesięcy co miesiąc
	Pogorszenie ogólnej funkcji nerek	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
Ciśnienie krwi	Średnie ciśnienie krwi	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
	Optymalna kontrola ciśnienia krwi	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Potrzeba stosowania leków hipotensyjnych	Odsetek chorych stosujących leki hipotensyjne ogółem	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
	Średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
	Odsetek chorych stosujących ACEI/ARB ³⁶	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
	Odsetek chorych	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy

³⁵ ang. *renal replacement therapy*

³⁶ ARB, ang. *angiotensin II receptor blocker* – blokery receptora dla angiotensyny II

Punkt końcowy		Badanie		
		<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>
Suplementacja wodorowęglanu sodu	Przepisana dawka	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Suplementacja witaminy D		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Suplementacja żelaza		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Suplementacja wapnia	Odsetek chorych	Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy
	Przepisana dawka	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Bezpieczeństwo				
Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA ³⁷)		Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Wskaźnik masy ciała (BMI ³⁸)		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Grubość fałdu skórno-mięśniowego nad trójgłowym ramieniem (TSF)		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Obwód środkowej części ramienia (MAMC)		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Masa tkanki tłuszczowej		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Beztłuszczowa masa ciała		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Stężenie limfocytów		Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
Stężenie kreatyniny w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
Stężenie mocznika w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie kwasu moczowego w surowicy		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie glukozy w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Równowaga kwasowo-zasadowa (stężenie wodorowęglanów)		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy

³⁷ SGA, ang. *Subjective Global Assessment* – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia

³⁸ BMI, ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała

Punkt końcowy		Badanie		
		<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>
Stężenie wapnia w surowicy		Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Stężenie fosforanów w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie fosforanów w moczu		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych		Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
Aktywność fosfatazy zasadowej (ALP)		Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Nie oceniano
Stężenie CRP ³⁹		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie albumin w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Stężenie triglicerydów w surowicy		Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Stężenie potasu w surowicy		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 3, 6, 9, 12 i 15 miesięcy
PTH ⁴⁰	Odsetek chorych	Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
	Stężenie	Oceniano w czasie 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
<i>Adherence/compliance</i>				
nPNA ⁴¹		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano
Stosowanie do zaleceń (ang. <i>adherence/compliance</i>)	Spożycie białka	Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie od 1 do 15 miesięcy co miesiąc
	Podaż energii	Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Zawartość wapnia i fosforu w diecie		Oceniano w czasie 2 oraz 4 miesięcy	Nie oceniano	Nie oceniano

³⁹ CRP, ang. *C Reactive Protein* – białko C-reaktywne (ostrej fazy)

⁴⁰ parathormon

⁴¹ nPNA, ang. *normalized Protein Nitrogen Appearance* – znormalizowany stosunek azotu białkowego

Punkt końcowy	Badanie		
	<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>
Zdarzenia niepożądane			
Zdarzenie niepożądane	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy
Zgony	Nie oceniano	Oceniano w czasie 11 miesięcy	Oceniano w czasie 15 miesięcy

Tabela 7.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
Parametry określające skuteczność terapii						
Progresja PChN	<i>Garneata 2016</i>	Złożony punkt końcowy, którego składowe wyrażają postęp choroby (np. <u>rozpoczęcie terapii nerkozastępczej</u> lub <u>>50% redukcja początkowego GFR</u>), wyrażony jako odsetek chorych, u których stwierdzono progresję PChN, skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia punktu końcowego w ciągu roku oraz ryzyko względne wystąpienia punktu końcowego dostosowane o czynniki predykcyjne (eGFR, BMI, CRP, ACEI/ARB).	Mniejsza częstość/prawdopodobieństwo/ryzyko wystąpienia progresji PChN świadczy o korzystnym wpływie leczenia.	W opinii analityków progresja PChN jest istotnym klinicznie punktem końcowym.		
	Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (RRT)	<table border="1"> <tr> <td><i>Garneata 2016</i></td> <td rowspan="2">Odsetek chorych, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Decyzja o podjęciu leczenia nerkozastępczego była podejmowana przez Szpitalną Komisję Etyczną w oparciu o dane kliniczne i laboratoryjne. Objawy predysponujące do rozpoczęcia takiego leczenia to objawy mocznicowe, ostry obrzęk płuc, zaburzenia żywienia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i/lub zaburzenia hydroelektrolitów.</td> </tr> <tr> <td><i>Mircescu 2007</i></td> </tr> </table>	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Decyzja o podjęciu leczenia nerkozastępczego była podejmowana przez Szpitalną Komisję Etyczną w oparciu o dane kliniczne i laboratoryjne. Objawy predysponujące do rozpoczęcia takiego leczenia to objawy mocznicowe, ostry obrzęk płuc, zaburzenia żywienia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i/lub zaburzenia hydroelektrolitów.	<i>Mircescu 2007</i>	Mniejsza częstość konieczności wprowadzenia RRT świadczy o korzystnym wpływie leczenia.
<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, którzy wymagali rozpoczęcia terapii nerkozastępczej. Decyzja o podjęciu leczenia nerkozastępczego była podejmowana przez Szpitalną Komisję Etyczną w oparciu o dane kliniczne i laboratoryjne. Objawy predysponujące do rozpoczęcia takiego leczenia to objawy mocznicowe, ostry obrzęk płuc, zaburzenia żywienia, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i/lub zaburzenia hydroelektrolitów.					
<i>Mircescu 2007</i>						

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
>50% redukcja początkowego GFR		<i>Garneata 2016</i>	Redukcja wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) względem wartości początkowej wynosząca powyżej 50%.	Większa częstość występowania takiej redukcji świadczy o pozytywnym wpływie leczenia.	Redukcja eGFR wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony).
Ocena funkcji nerek	Proteinuria	<i>Garneata 2016</i>	Obecność zwiększonej ilości białka w moczu, wyrażona jako mediana (z 95% CI ⁴²) w g/dobę.	Niższe stężenie białka w moczu świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Dopuszczalna zawartość białka w moczu wynosi do 250 mg/dobę w populacji ogólnej [37].	Proteinuria wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN).
		<i>Mircescu 2007</i>	Średnia obecność zwiększonej ilości białka w moczu, wyrażona w g/dobę.		
	eGFR	<i>Garneata 2016</i>	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczany na podstawie wzoru MDRD (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – modyfikacja diety w chorobach nerek) wyrażony jako mediana (z 95% CI) w ml/min/1,73 m ² oraz ml/s.	Stadia zaawansowania PChN oparte są o wskaźnik GFR. Zahamowanie wzrostu eGFR świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Stadium 4. PChN diagnozuje się, kiedy eGFR mieści się w przedziale 15-29 ml/min/1,73m ² , stadium 5., gdy eGFR <15 [20]. Im wyższy eGFR tym skuteczniejsze leczenie.	eGFR wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony). Spadek GFR o 30% może być istotnym surogatem punktu końcowego (progresji PChN) [26].
		<i>Mircescu 2007</i>			
		<i>Feiten 2005</i>			

⁴² CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Pogorszenie ogólnej funkcji nerek	<i>Mircescu 2007</i>	Odsetek chorych z pogarszającą się funkcją nerek (ocena na podstawie proteinurii i eGFR).	Brak pogorszenia funkcji nerek świadczy o korzystnym wpływie leczenia. W tym badaniu stabilna funkcja nerek była stwierdzana m.in. przy eGFR ≤ 4 ml/min/rok.	Pogorszenie funkcji nerek wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony).
Ciśnienie krwi	Średnie ciśnienie krwi	<i>Garneata 2016</i>	Średnie tętnicze ciśnienie krwi wyrażone w mmHg.	Niższe ciśnienie krwi świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Dodatkowo, odpowiednia kontrola ciśnienia krwi hamuje progresję PChN. Za optymalne ciśnienie krwi u chorych na PChN w badaniach uznawane było ciśnienie $<130/75$ mmHg.	Ciśnienie krwi wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję choroby i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana może być uznana za istotną klinicznie.
		<i>Mircescu 2007</i>	Średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi wyrażone w mmHg.		
	Optymalna kontrola ciśnienia krwi	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, u których ciśnienie tętnicze krwi utrzymywane było na optymalnym poziomie $<130/75$ mmHg.	Większy odsetek chorych z optymalną kontrolą ciśnienia krwi świadczy o korzystnym wpływie leczenia.	
		<i>Mircescu 2007</i>			
Potrzeba stosowania leków hipotensyjnych	Odsetek chorych stosujących leki hipotensyjne ogółem	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych stosujących terapię przeciwnadciśnieniową.	Mniejsza liczba chorych przyjmujących leki/przymowanych leków świadczy o korzystnym wpływie leczenia.	Terapia hipotensyjna wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję choroby i zgony). Nie odnaleziono danych jaka zmiana jest klinicznie istotna.
		<i>Mircescu 2007</i>			
	Średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych	<i>Mircescu 2007</i>	Średnia liczba leków obniżających ciśnienie w przeliczeniu na 1 chorego.		
		<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych otrzymujących terapię ACEI/ARB.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Odsetek chorych stosujących ACEI/ARB	<i>Mircescu 2007</i>			
Suplementacja wodorowęglanu sodu	Odsetek chorych	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych suplementujących wodorowęglany sodu.	Im mniejsza konieczność suplementacji tym korzystniejszy wpływ terapii.	Konieczność suplementacji wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Przepisana dawka	<i>Garneata 2016</i>	Przepisana dawka wodorowęglanu sodu wyrażona jako mediana (z 95% CI) w g/dobę.		
Suplementacja witaminy D		<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych suplementujących witaminę D.	Suplementacja witaminy D poprawia parametry biochemiczne u chorych z PChN. Im mniejsza konieczność suplementacji tym korzystniejszy wpływ terapii.	Konieczność suplementacji wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Suplementacja żelaza		<i>Feiten 2005</i>	Odsetek chorych, u których konieczna była suplementacja żelazem.	Im mniejsza konieczność suplementacji tym korzystniejszy wpływ terapii.	Konieczność suplementacji wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Suplementacja wapnia	Odsetek chorych	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, u których konieczna była suplementacja wapnia jako środka wiążącego fosforany.	Zmniejszenie konieczności suplementacji wapnia świadczy o korzystnym wpływie terapii	Suplementacja wapnia jest konieczna, aby zapobiec
		<i>Feiten 2005</i>			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Przepisana dawka	<i>Garneata 2016</i>	Przepisana dawka wapnia wyrażona jako mediana (z 95% CI) w g/dobę.	(unormowaniu się poziomu fosforanów we krwi).	nadmiernemu stężeniu fosforanów we krwi, wpływającemu na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Parametry określające bezpieczeństwo terapii					
	Prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA)	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, u których odnotowano prawidłowy stan odżywienia (A wg subiektywnej globalnej skali oceny, SGA). Skala składa się z trzech części: wywiadu, badania fizykalnego i subiektywnej opinii lekarza odnośnie ryzyka niedożywienia. W ramach wywiadu lekarz ustala, czy doszło do utraty masy ciała	Poprawa stanu odżywienia chorego świadczy o korzystnym wpływie terapii.	Ocena stanu odżywienia może wpływać na istotne klinicznie punkty końcowe.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mircescu 2007</i>	pacjenta w ostatnim czasie (określa ją procentowo), jaką chory stosuje dietę, czy zmieniła się ona ostatnio, czy ma utrzymujące się niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, jadłowstręt, biegunka), jaka jest jego wydolność fizyczna (czy pracuje, chodzi, leży), a także czy choroba główna wpływa na wzrost zapotrzebowania metabolicznego. A w skali SGA oznacza prawidłowy poziom odżywienia, szacowany przez lekarza na podstawie analizy wywiadu przeprowadzonego z chorym. B oznacza podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia. C – wyniszczenie. D – duże ryzyko niedożywienia.		
Wskaźnik masy ciała (BMI)	<i>Garneata 2016</i>	Wskaźnik masy ciała wyrażony jako mediana (z 95% CI) w kg/m ² .	U pacjentów z prawidłową masą ciała utrzymanie BMI w normie świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość prawidłowa BMI w populacji ogólnej wynosi 18,5–24,9 [20].	Chorzy niedożywieni mają większe ryzyko zgonu, BMI wpływa więc na istotne klinicznie punkty końcowe.
	<i>Mircescu 2007</i>	Średni wskaźnik masy ciała wyrażony w kg/m ² .		
	<i>Feiten 2005</i>			
Grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym ramienia (TSF)	<i>Garneata 2016</i>	Grubość fałdu skórno-mięśniowego wyrażona jako mediana (z 95% CI) w centymetrach, mierzona nad mięśniem trójgłowym ramienia.	Poprawa parametrów antropometrycznych świadczy o korzystnym wpływie leczenia.	Niedożywienie, o którym świadczą obniżone parametry antropometryczne,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnia grubość fałdu skórno-mięśniowego wyrażona w centymetrach, mierzona nad mięśniem trójgłowym ramienia.	Prawidłowa wartość TSF dla kobiet mieści się w granicach 14,9-16,5, dla mężczyzn 11,3-12,6. Według autorów badania <i>Feiten 2005</i> po okresie leczenia pozostała w prawidłowym zakresie wartości [24]. Norma MAMC dla kobiet wynosi 20,9-23,2 cm dla mężczyzn 22,8-25,3 cm [30].	wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	<i>Feiten 2005</i>	TSF mierzona z dokładnością do milimetra przy użyciu suwmiarki Lange® i uśredniona z 3 pomiarów niedominującej strony ciała, średnią procentową wartość otrzymano przy użyciu tablic rozkładów centyloowych NHANES.		
Obwód środkowej części ramienia (MAMC)	<i>Garneata 2016</i>	Obwód środkowej części ramienia wyrażony jako mediana (z 95% CI) w centymetrach.		
	<i>Mircescu 2007</i>	Średni obwód środkowej części ramienia wyrażony w centymetrach.		
	<i>Feiten 2005</i>	MAMC obliczony z pomiarów obwodu ramienia oraz grubości fałdu tricepsu niedominującej strony ciała, średnia procentowa wartość uzyskano przy użyciu tablic rozkładów percentyloowych NHANES.		
Masa tkanki tłuszczowej	<i>Feiten 2005</i>	Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oszacowana w wyniku analizy impedancji bioelektrycznej przy użyciu techniki z jedną częstotliwością w systemie tetrapolarnym. Oszacowane przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Fluids&Nutrition (wersja 3.0).	Utrzymanie masy tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała w normie świadczy o odpowiednim poziomie odżywienia chorych i korzystnym wpływie terapii. Prawidłowa zawartość tkanki tłuszczowej powinna mieścić się w przedziale 6-23,5% całkowitej	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Beztłuszczowa masa ciała	<i>Feiten 2005</i>	Średnia beztłuszczowa masa ciała wyrażona w kg. Oszacowanie przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Fluids&Nutrition (wersja 3.0).	masy ciała dla mężczyzn i od 9-30,8% dla kobiet [10].	
Stężenie limfocytów	<i>Mircescu 2007</i>	Liczba limfocytów x 10 ³ /μl.	Zmniejszona liczba limfocytów zwiększa ryzyko progresji PChN. Wartością referencyjną stężenia limfocytów jest 1,0-5,0 x 10 ³ /μl [37].	Zmniejszona liczba limfocytów jest związana ze zwiększonym ryzykiem progresji PChN, w związku z tym wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie odnaleziono informacji jakie zmniejszenie liczby limfocytów jest istotne klinicznie.
Stężenie kreatyniny w surowicy	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy wyrażone w mg/dl.	Zahamowanie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Wartością referencyjną kreatyniny we krwi jest 0,6-1,3 mg/dl w populacji ogólnej [37].	Na podstawie stężenia kreatyniny oblicza się GFR. Parametr eGFR wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana stężenia jest istotna klinicznie.
	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie kreatyniny w surowicy wyrażone w mg/dl.		
Stężenie mocznika w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie mocznika w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/dl.	Spadek stężenia mocznika w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna	Stężenie mocznika oraz kwasu moczowego wpływa na

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie mocznika w surowicy wyrażone w mg/dl.	stężenia mocznika wynosi: 15-40 mg/dl w populacji ogólnej [37].	istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony). W badaniu <i>Garneata 2016</i> zaobserwowano istotne klinicznie obniżenie tych parametrów (o 35% w przypadku mocznika i o 8% w przypadku kwasu moczowego).
	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie mocznika obliczone na podstawie stężenia azotu mocznikowego w surowicy, wyrażone w mg/dl. Odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja.		
Stężenie kwasu moczowego w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie kwasu moczowego wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/dl.	Spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosi 3-7 mg/dl w populacji ogólnej [37].	
Stężenie glukozy w surowicy	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie glukozy wyrażone w mg/dl.	Uregulowanie stężenia glukozy we krwi może świadczyć o korzystnym wpływie leczenia (zahamowaniu progresji PChN). Wartością referencyjną stężenia glukozy w surowicy podczas badania na czczo jest 72–99 mg/dl [37].	Nieprawidłowości w metabolizmie glukozy i hiperinsulinemia mogą przyczynić się do rozwoju powikłań miażdżycowych wpływających na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN, zgon). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Równowaga kwasowo-zasadowa (stężenie wodorowęglanów)	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie wodorowęglanów w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mEq/l.	Wraz ze spadkiem GFR u chorych z PChN rośnie ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej [20].	Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej prowadzą do kwasicy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy wyrażone w mEq/l.	Równowaga kwasowo-zasadowa świadczy o korzystnym wpływie terapii. Docelowa wartość jonów wodorowęglanowych w surowicy w populacji ogólnej wynosi 15-18 mmol/l [37].	metabolicznej, wpływającej na istotne klinicznie punkty końcowe (progresa PChN i zgonu). Spadek stężenia węglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l jest związany ze zwiększonym ryzykiem progresji PChN i zgonu.
	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie wodorowęglanów w surowicy wyrażone w mmol/l (tożsame z mEq/l).		
Stężenie wapnia w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie wapnia w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/dl.	Wzrost stężenia wapnia w surowicy do poziomu normy świadczy o zahamowaniu progresji PChN i korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna dla wartości wapnia zjonizowanego mieści się w granicach 1,0–1,3 mmol/l w populacji ogólnej. Wartość referencyjna wapnia całkowitego wynosi 2,25-2,75 mmol/l w populacji ogólnej [37].	Zaburzenia poziomu wapnia we krwi wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe (niedobór – osteoporozę i złamania, nadmiar – zdarzenia sercowo-naczyniowe wynikające z wapnienia naczyń krwionośnych). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie wapnia w surowicy wyrażone w mg/dl.		
Stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy wyrażone w mmol/l. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost stężenia.		
Stężenie fosforanów w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie fosforanów w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/dl.	Spadek stężenia fosforanów we krwi świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna fosforu w badaniu biochemicznym to 2,8-5,0 mg/dl w populacji ogólnej [37].	Hiperfosfatemia skutkuje odkładaniem się fosforu w tkankach miękkich, prowadząc do zwapnienia naczyń, co wpływa na istotny
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie fosforanów w surowicy wyrażone w mg/dl.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Feiten 2005</i>	Stężenie fosforanów w surowicy wyrażone w mg/dl. Odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja.		klinicznie punkt końcowy (zgony).
Stężenie fosforanów w moczu	<i>Feiten 2005</i>	Średnie wydalanie fosforu z moczem wyrażone w mg/dobę.	Zmniejszenie wydalania fosforu z moczem świadczy o korzystnym wpływie leczenia (zahamowaniu progresji PChN). Wartością referencyjną dla określenia stężenia fosforanów w dobowej zbiórce moczu dla dorosłych jest 46,6-93,1 mg/dobę (przy diecie o normalnej zawartości białka) [37].	Hiperfosfatemia skutkuje odkładaniem się fosforu w tkankach miękkich, prowadząc do zwapnienia naczyń, co wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych	<i>Mircescu 2007</i>	Średni iloczyn stężeń Ca x P wyrażony w mg ² /dl ² .	Spadek wartości iloczynu stężeń we krwi świadczy o korzystnym wpływie terapii.	Stężenie produktów przemian Ca-P wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Aktywność fosfatazy zasadowej (ALP)	<i>Mircescu 2007</i>	Średnia aktywność fosfatazy zasadowej wyrażona w j/l.	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej wydaje się być związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu u chorych z PChN. Wartość referencyjna aktywności fosfatazy zasadowej to 32-92 j/l w populacji ogólnej [15].	Aktywność fosfatazy zasadowej wydaje się wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy (zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie CRP	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie białka C-reaktywnego wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/l.	U chorych w zaawansowanym stadium PChN występuje zazwyczaj wysoki poziom białka CRP. Wartość referencyjna stężenia CRP wynosi poniżej 0,08 mg/l w populacji ogólnej [15].	Wysoki poziom CRP może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, wpływających na istotny klinicznie punkt końcowy (zgon). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
Stężenie albumin w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie albumin w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w g/dl.	Wzrost stężenia albumin w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartością referencyjną stężenia albumin w surowicy jest 3,5-5,5 g/dl dla osób dorosłych poniżej 60 r.ż. [15].	Albuminuria jest wskaźnikiem świadczącym o progresji PChN – wpływa więc na istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie albumin w surowicy wyrażone w g/dl.		
	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie albumin w surowicy wyrażone w g/dl.		
Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy	<i>Garneata 2016</i>	Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mg/dl.	Unormowanie poziomu lipidów świadczy o zahamowaniu progresji PChN (korzystnym wpływie terapii). Wartość referencyjna cholesterolu całkowitego wynosi <190 mg/dl, a triglicerydów <150 mg/dl w populacji ogólnej [37].	Hiperlipidemia wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy (progresję PChN). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	<i>Mircescu 2007</i>	Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wyrażone w mg/dl.		
	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wyrażone w mg/dl.		
Stężenie triglicerydów w surowicy	<i>Feiten 2005</i>	Średnie stężenie triglicerydów w surowicy w mg/dl.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Stężenie potasu w surowicy		<i>Garneata 2016</i>	Stężenie potasu w surowicy wyrażone jako mediana (z 95% CI) w mEq/l.	Wzrost wydalania potasu z moczem i w konsekwencji spadek jego stężenia w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna stężenia potasu w surowicy wynosi 3,8-5,5 Eq/l w populacji ogólnej [37].	Hiperkaliemia wpływa na istotne kliniczne punkty końcowe (ryzyko zgonu, częstość występowania nadciśnienia tętniczego wpływającego na progresję PChN). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
PTH	Odsetek chorych	<i>Feiten 2005</i>	Odsetek chorych, u których wartość PTH wzrosła lub zmalała.	Zmniejszenie stężenia PTH w surowicy świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Wartością referencyjną stężenia PTH dla metody użytej w badaniu wynosi 10–60 pg/ml [37].	Stężenie PTH wpływa na istotne kliniczne punkty końcowe. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Stężenie		Średnia wartość parathormonu wyrażona w pg/ml.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna		
<i>Adherence/compliance</i>							
Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>)		Spożycie białka	<p><i>Feiten 2005</i></p> <p>Średnia szybkość generacji mocznika w przeliczeniu na białko wyrażona w g/kg/dobę.</p> <p>Parametr pozwala na oszacowanie ilości przyjmowanego białka na podstawie ilości mocznika.</p>	<p>Unormowanie nPNA świadczy o korzystnym wpływie terapii. Najlepsze przeżycie chorych zapewnia nPNA w granicy 1,0-1,4 g/kg/dobę [11] w przypadku niesuplementowania KA.</p>	<p>nPNA jest parametrem prognostycznym do oceny ryzyka śmiertelności u chorych z PChN, w związku z tym wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe. Zwiększona śmiertelność obserwowana jest przy nPNA <0,8 g/kg/dobę oraz >1,4 g/kg/dobę. Obniżenie nPNA jest możliwe przy suplementacji KA.</p>		
			<p><i>Garneata 2016</i></p> <p>Spożycie białka mierzone jako wydalanie azotu mocznikowego z moczem za pomocą wzoru Mitch-Maronego, wyrażone jako mediana (z 95% CI) w g/kg m. c./dobę.</p>			<p>Zastosowanie do zaleceń uważano za prawidłowe, jeśli spożycie białka i podaż energii znajdowały się w zakresie +/- 10% rekomendowanych wartości.</p>	<p>Niedożywienie białkowo-energetyczne wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.</p>
			<p><i>Mircescu 2007</i></p> <p>Średnie spożycie białka wyrażone w g/kg/dobę oszacowane na podstawie wzoru Mitch-Maronego z poziomu wydalonego azotu mocznikowego.</p>				
<p><i>Feiten 2005</i></p> <p>Średnie spożycie białka wyrażone w g/kg/dobę oszacowane z nPNA wyznaczonego na podstawie wzoru Sargent i Gotch z dobowych zbiorów moczu.</p>							

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Podaż energii	<i>Garneata 2016</i>	Podaż energii oszacowana na podstawie 3-dniowych dzienniczków dietetycznych, wyrażona jako mediana (z 95% CI) w kcal/kg m.c./dobę.		
		<i>Mircescu 2007</i>	Średnia podaż energii oszacowana na podstawie 3-dniowych dzienniczków dietetycznych, wyrażona w kcal/dobę.		
		<i>Feiten 2005</i>	Średnia podaż energii wyrażona w kcal/kg/dobę oszacowana na podstawie 3-dniowych dzienniczków dietetycznych przy użyciu oprogramowania UNIFESP (br. <i>Universidade Federal de São Paulo</i> – Uniwersytet w São Paulo, gdzie stworzono oprogramowanie służące do oceny średniej podaży energii w diecie) oraz tablic USA Department of Agriculture.		
Zawartość wapnia i fosforu w diecie		<i>Feiten 2005</i>	Średnia zawartość fosforu i wapnia w diecie w mg/dobę. Średnia sumaryczna zawartość wapnia w diecie oraz preparacie Ketosteril® wyrażona w mg/dobę.	Wraz z rozwojem choroby zmniejsza się stężenie wapnia we krwi, a rośnie stężenie fosforu. Normy spożycia wapnia z dietą wynoszą dla kobiet i mężczyzn w wieku 19–50 lat 1 000 mg/osobę/dobę, a dla osób po 50. r.ż. 1 300 mg/osobę/dobę. Normy spożycia fosforu z dietą wynoszą 700 mg dla mężczyzn w wieku powyżej 17 lat oraz 700 mg dla kobiet powyżej 19 lat [20].	Niedobór wapnia zwiększa ryzyko osteoporozy i złamań, wpływając na klinicznie istotne punkty końcowe. Ograniczenie spożycia fosforu wpływa korzystnie u chorych na PChN. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zdarzenia niepożądane				
Zdarzenie niepożądane	<i>Garneata 2016</i>	Według Cochrane Handbook [17] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane Związek z badanym lekiem:	Im większa częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych, tym mniejsze bezpieczeństwo terapii.	Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych jest istotna klinicznie.
	<i>Mircescu 2007</i>	Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem. Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.		
Zgony	<i>Garneata 2016</i>	Odsetek chorych, u których wystąpił zgon.	Im większy odsetek zgonów tym mniejsze bezpieczeństwo terapii.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Mircescu 2007</i>			Zgon jest istotnym klinicznie punktem końcowym.

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych pochodzących z badań włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE [14].

W przypadku włączonych do analizy badań *Garneata 2016* i pilotażowego dla niego badania *Mircescu 2007* jakość danych oceniono jako **wysoką**, natomiast jakość danych z badania *Feiten 2005* oceniono jako **niską**. Szczegółową ocenę i uzasadnienie przedstawiono poniżej.

Wszystkie badania bezpośrednio porównują badaną interwencję (Ketosteril® stosowany łącznie z VLPD) z komparatorem (LPD), zatem stanowią źródło informacji o najwyższej jakości. Są to badania jednośrodkowe, opisane jako badania randomizowane, jednak nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji, przeprowadzonej stratyfikacji ani danych o ukryciu kodu randomizacji. Podano jedynie, że chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1. Badania *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* opisano jako badania otwarte, natomiast informacji o zaślepieniu nie dostarcza publikacja *Feiten 2005*, najprawdopodobniej więc także było to badanie otwarte. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* poinformowano, że komisja etyczna nie była świadoma przydziału chorych do grup, co podnosi jakość danych dostarczanych przez to badanie, ponieważ z udziałem komisji stwierdzana była konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, zwiększa to więc wiarygodność wyników. W żadnym z badań nie uzasadniono jednak braku zaślepienia, chociaż oczywistym jest, że jego wykonanie byłoby niezwykle trudne. Zastosowanie placebo było możliwe, jednak nie wydaje się celowe ze względu na różnice w stosowanych dietach.

W każdym badaniu randomizację poprzedzał okres, w którym chorzy stosowali jedynie dietę niskobiałkową i byli oceniani pod kątem kryteriów włączenia. Dzięki temu ocenie skuteczności i bezpieczeństwa poddano chorych, u których można było osiągnąć wysoki *adherence/compliance*. Podnosi to jakość danych, a wyniki dla takiej populacji są bardziej wiarygodne. Wcześniej, w badaniach klinicznych nie osiągnięto tak dobrych rezultatów w tym zakresie, wyniki pochodzące z tych badań mają więc kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Ketosteril®. Wysokiego *adherence/compliance* nie osiągnięto jednak w badaniu *Feiten 2005*, co mogło znacznie wpływać na uzyskane wyniki.

W badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* łączny okres obserwacji był znacznie dłuższy (odpowiednio 13,8 mies. i 51 mies.) niż w badaniu *Feiten 2005* (5 miesięcy), co dodatkowo

obniża jakość pochodzących z niego danych, ponieważ można przypuszczać, że okres ten może być niewystarczający do właściwej oceny opiniowanej technologii medycznej [1].

Utrata chorych została udokumentowana, jedynie w badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016*. Utrata chorych z badania *Garneata 2016* była równomierna w grupie badanej (2,9%) i kontrolnej (3,9%), a jej przyczyną było nieprzestrzeganie diety. Z kolei w badaniu *Mircescu 2007* utratę można określić jako nierównomierną – 3,7% chorych w grupie badanej vs 26,9% w grupie kontrolnej. W obydwu grupach utrata spowodowana była zaprzestaniem stosowania interwencji. Znaczna utrata chorych z badania miała miejsce jedynie w grupie stosującej LPD w badaniu *Mircescu 2007*. Ze względu na znaczny stopień heterogeniczności badań włączonych do analizy lub ryzyko zdublowania wyników, nie będzie możliwa kumulacja pochodzących z nich danych.

We wszystkich badaniach, zgodnie z protokołem, brali udział dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Warto jednak zaznaczyć, że w *ChPL Ketosteril®* podano informację, że produkt ten stosowany jest głównie u chorych z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min. Nie jest to wskazanie rejestracyjne, zatem stwierdzenie to nie zostało zawarte w protokole jako kryterium włączenia. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że w badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* brali udział chorzy z eGFR <30 ml/min. Wszystkie badania spełniają kryteria włączenia odnoszące się do interwencji, komparatora, metodyki i punktów końcowych opisanych w protokole.

W badaniu *Feiten 2005* oceniano jedynie surogatowe punkty końcowe, jak na przykład parametry biochemiczne czy pomiary składu ciała. Z kolei z badań *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* oprócz surogatów oceniano również twarde, istotne klinicznie punkty końcowe (jak na przykład konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).

W przypadku punktów końcowych świadczących o skuteczności terapii wyniki większości badań były spójne. Należy jednak wspomnieć, że podczas gdy w badaniu *Garneata 2016* udowodniono, że przy stosowaniu VLPD+KA spadek eGFR jest istotnie statystycznie i klinicznie mniejszy niż w przypadku LPD (z korzyścią dla chorych stosujących VLPD+KA), w eksperymencie pilotażowym nie uzyskano podobnych wyników. Rozbieżności obserwowano podczas analizy parametrów biochemicznych świadczących o bezpieczeństwie leczenia. W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* stężenie wodorowęglanów w zaplanowanym okresie obserwacji przekroczyło normę w grupie stosującej VLPD+KA,

podczas gdy u chorych stosujących LPD nie zmieniło się znacząco, pozostając w granicach normy. Różnica była statystycznie istotna. Z kolei w badaniu *Feiten 2005* zmiana stężenia wodorowęglanów po 4 miesiącach obserwacji była istotna statystycznie na korzyść VLPD+KA, przy czym wśród chorych w tym badaniu norma dla wodorowęglanów była przekroczona w obydwu grupach już na początku badania. Kolejnym przykładem braku spójności jest analiza stężenia wapnia. W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* w grupach VLPD+KA obserwowano znaczący wzrost stężenia wapnia w surowicy. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, które mogą świadczyć o korzystnym wpływie opiniowanej technologii medycznej (ponieważ wartości stężeń u tych chorych były bliższe normy). W badaniu *Feiten 2005* stężenie wapnia (zjonizowanego) w obydwu grupach mieściło się w granicach normy przed rozpoczęciem badania i pozostało bez większych zmian po okresie leczenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Rozbieżności między badaniami obserwowano także w czasie analizy stężenia fosforanów w surowicy krwi. W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* przed randomizacją stężenia te były podwyższone, natomiast po zastosowanej terapii w grupie VLPD+KA wartości stężeń spadły do granic normy, natomiast wśród chorych w grupie LPD pozostały podwyższone. Różnice między grupami były statystycznie istotne. Z kolei u chorych w badaniu *Feiten 2005* stężenie fosforanów w surowicy mieściło się w granicach normy zarówno przed jak i po zastosowanym leczeniu, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W każdym z badań w analizie uwzględniono punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanej interwencji względem komparatora w analizowanej populacji chorych. Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako **krytyczna**. Ocenę taką przypisano dla wszystkich analizowanych twardych punktów końcowych. Mają one kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej, dlatego w opinii analityków są one istotne klinicznie. Z kolei waga surogatowych punktów końcowych została oceniona jako **wysoka**, gdyż w mniejszym stopniu wpływają na wnioski z wyników analizy.

3.7.4. Ocena homogeniczności

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane, czyli wszystkich włączonych do analizy.

Analizowane badania mają wysokie podobieństwo metodologiczne, są to badania randomizowane, otwarte, jednośrodkowe, w każdym z nich zastosowano także okres wstępny, polegający na podawaniu niskobiałkowej diety (0,6 g białka/ kg m.c. dziennie) w celu selekcji chorych, którzy będą w stanie stosować się do restrykcyjnych zaleceń dietetycznych. Całkowity okres obserwacji w analizowanych badaniach znacząco się różnił, w badaniu *Feiten 2005* wynosił 5 miesięcy, w *Mircescu 2007* 13,8 miesiąca, a w badaniu *Garneata 2016* wynosił 36 miesięcy przed randomizacją chorych oraz 15 miesięcy po randomizacji.

We wszystkich badaniach brali udział dorośli chorzy na PChN, u których GFR wskazywał na zaawansowane stadium choroby <25 lub 30 ml/min. Proteinuria u chorych w badaniu *Feiten 2005* wynosiła 1,25 g/dobę (w grupie badanej) oraz 0,66 g/dobę (w grupie kontrolnej), u chorych w badaniu *Mircescu 2007* 0,56 g/dobę (w grupie badanej) oraz 0,67 g/dobę (w grupie kontrolnej), a w badaniu *Garneata 2016* 0,88 g/dobę zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej. Analizowane populacje były zbliżone także pod względem wieku jak i płci chorych biorących udział w badaniu. Liczebność chorych w poszczególnych badaniach wyniosła: w badaniu *Feiten 2005* po 12 chorych w grupie badanej i kontrolnej, w badaniu *Mircescu 2007* – 27 chorych w grupie badanej i 26 chorych w grupie kontrolnej, a w badaniu *Garneata 2016* – 104 chorych w grupie badanej i 103 chorych w grupie kontrolnej.

W odniesieniu do pierwotnych chorób nerek, u chorych biorących udział w badaniu *Feiten 2005* zdiagnozowano naczyniowe stwardnienie nerek związane z nadciśnieniem (7 chorych w grupie badanej, 3 w grupie kontrolnej), przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych (3 chorych, wyłącznie w grupie kontrolnej), przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek (1 chory w grupie badanej, 2 w grupie kontrolnej) oraz inne lub nieokreślone choroby (3 chorych w grupie badanej, 1 w grupie kontrolnej). W przypadku badania *Mircescu 2007* u największej liczby chorych zdiagnozowano pierwotne nefropatie kłębuszkowe (16 chorych w grupie badanej, 15 w grupie kontrolnej), nefropatie cewkowo-śródmiąższowe (po 7 chorych w grupie badanej i kontrolnej), choroby naczyniowe (po 1 chorym w grupie badanej i kontrolnej), choroby wrodzone (po 2 chorych w grupie kontrolnej i badanej) lub inne choroby (po 1 chorym w każdej grupie). Z kolei w badaniu *Garneata 2016* były to nefropatie kłębuszkowe (61 chorych w grupie badanej, 59 w grupie kontrolnej) i nefropatie cewkowo-śródmiąższowe (po 28 chorych w grupie badanej i kontrolnej).

Badania te cechują się wysokim podobieństwem zastosowanych interwencji – w każdym z badań analizowano wpływ bardzo niskobiałkowej diety (0,3 g białka/kg idealnej masy ciała

dziennie) wzbogaconej ketoanalogami niezbędnych aminokwasów, podawanych w postaci preparatu Ketosteril® w dawce 1 tabletki/5 kg masy ciała. We wszystkich 3 badaniach komparatorem była dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/ kg m.c. dziennie).

Ze względu na fakt, że badanie *Mircescu 2007* jest pilotażem dla badania *Garneata 2016* oraz oba te badania wykonane były w tym samym ośrodku (Oddział Nefrologii Szpitala Klinicznego Dr. Carol Davila w Bukareszcie) w zbliżonym czasie (*Mircescu 2007* styczeń 2004 - luty 2005, *Garneata 2016* marzec 2006 - kwiecień 2009) najprawdopodobniej w obu badaniach brały udział te same osoby, dlatego nie można przeprowadzić kumulacji danych pochodzących z obu tych badań.

Z kolei kumulacja danych z badania *Feiten 2005* z badaniem *Garneata 2016* lub *Mircescu 2007* nie jest możliwa głównie ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji.

Analizowane w opisywanych badaniach punkty końcowe są spójne głównie w przypadku badań *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* (np. odsetek chorych, u których konieczne było rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, odsetek zgonów, czy odsetek chorych z optymalną kontrolą ciśnienia krwi), jednak jak wspomniano wcześniej ich metaanaliza nie jest uzasadniona.

Z kolei w badaniu *Feiten 2005* punktami końcowymi spójnymi z badaniami *Garneata 2016* lub *Mircescu 2007* były np.: BMI, TSF, MAMC, czy odsetek chorych suplementujących wapń. Jednak jak już zaznaczono wyżej nie ma podstaw do kumulacji tych danych ze względu na znaczne różnice w okresach obserwacji w jakich analizowano te punkty końcowe. Część punktów końcowych w badaniach *Feiten 2005* i *Garneata 2016* przedstawionych było w zbliżonym okresie obserwacji, jak np.: stężenie mocznika, fosforanów, czy albumin w surowicy (zbliżone punkty czasowe to odpowiednio 4 i 3 miesiące). Jednak w badaniu *Feiten 2005* dane przedstawiono jako średnie i SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe), a w badaniu *Garneata 2016* jako mediany i 95% CI. Z kolei względem badania *Mircescu 2007* w zbliżonym okresie obserwacji przedstawiono dane dotyczące średniej wartości eGFR po 4 miesiącach terapii. Należy jednak zaznaczyć, że dane pochodzące tak krótkiego okresu obserwacji nie cechują się wysoką wiarygodnością, dlatego odstąpiono od ich kumulacji. Warto zwrócić uwagę także na fakt, że w badaniu *Feiten 2005* stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych nie było zadowalające, co miało wpływ na otrzymywane

wyniki. W takiej sytuacji przedstawianie wyników badania *Feiten 2005* oddzielnie jest dodatkowo uzasadnione.

Podsumowując, nie znaleziono uzasadnienia dla kumulacji danych pochodzących z włączonych do analizy badań, dlatego wyniki z nich pochodzące będą przedstawiane oddzielnie.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *Feiten 2005*, *Mircescu 2007* i *Garneata 2016*

Oceniana cecha	Porównywane badania			Homogeniczność
	<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>	
Populacja	Chorzy z PChN eGFR <25 ml/min/1,73m ² proteinuria < 1 g/dzień	Chorzy z PChN eGFR <30 ml/min/1,73m ² proteinuria <1 g/dzień Badanie pilotażowe dla <i>Garneata 2016</i> prawdopodobnie więc byli to ci sami chorzy.	Chorzy z PChN eGFR <30 ml/min/1,73 m ² proteinuria <1 g/dzień	Wysoka
Interwencja	Bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej masy ciała dziennie) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów - preparat Ketosteril® w dawce 1 tabletki/5 kg masy ciała	Bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej masy ciała dziennie) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów - preparat Ketosteril® w dawce 1 tabletki/5 kg masy ciała	Bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej masy ciała dziennie) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów - preparat Ketosteril® w dawce 1 tabletki/ 5 kg masy ciała	Wysoka
Komparator	Dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg masy ciała dziennie)	Dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg masy ciała dziennie)	Dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg masy ciała dziennie)	Wysoka

Oceniana cecha	Porównywane badania			Homogeniczność
	<i>Feiten 2005</i>	<i>Mircescu 2007</i>	<i>Garneata 2016</i>	
Punkty końcowe	Oceniane w czasie maksymalnie 4 miesięcy. eGFR, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, równowaga kwasowo-zasadowa, suplementacja żelaza, suplementacja wapnia, BMI, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie triglicerydów w surowicy, stężenie albumin w surowicy, spożycie białka, podaż energii, zawartość wapnia i fosforu w diecie, zawartość wapnia w diecie i preparacie Ketosteril®, TSF, MAMC, masa tkanki tłuszczowej, beztłuszczowa masa ciała, PTH, nPNA, wydalanie fosforu z moczem, stężenie glukozy w surowicy	Oceniane w czasie maksymalnie 11 miesięcy. Potrzeba rozpoczęcia RRT, proteinuria, eGFR, ocena ogólnej funkcji nerek, średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi, potrzeba stosowania leków hipotensyjnych, terapia ACEI/ARB, średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych, zgony, stężenie limfocytów, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, równowaga kwasowo-zasadowa, BMI, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie produktów przemian Ca-P, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie albumin w surowicy, spożycie białka, podaż energii, prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), TSF, MAMC, zdarzenia niepożądane	Oceniane w czasie maksymalnie 15 miesięcy. Progresja PChN, potrzeba rozpoczęcia RRT, proteinuria, eGFR, średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi, potrzeba stosowania leków hipotensyjnych, terapia ACEI/ARB, zgony, stężenie mocznika w surowicy, stężenie kwasu moczowego w surowicy, równowaga kwasowo-zasadowa, suplementacji wodorowęglanu sodu, suplementacji wit. D, suplementacji wapnia, BMI, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, CRP, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie potasu w surowicy, stężenie albumin w surowicy, spożycie białka, podaż energii, prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), TSF, MAMC, zdarzenia niepożądane	Niska Dla badań <i>Mircescu 2007</i> i <i>Garneata 2016</i> ze względu na ryzyko kumulacji danych dla tych samych chorych Dla badań <i>Feiten 2005</i> i <i>Mircescu 2007</i> lub <i>Garneata 2016</i> ze względu m.in. na różnice w okresie obserwacji i sposobie prezentacji danych
Metodyka	Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną Przeprowadzony okres wstępny z dietą 0,6 g białka/kg m.c./dzień	Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną Przeprowadzony okres wstępny z dietą 0,6 g białka/kg m.c./dzień	Prospektywne, otwarte, randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną Przeprowadzony okres wstępny z dietą 0,6 g białka/kg m.c./dzień	Wysoka

3.7.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [13] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych, ciągłych i typu „czas do zdarzenia” (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.9);
- ⊕ w tabelach przedstawiono dane, dla których możliwe było określenie istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupami;
- ⊕ przedstawiano najdłuższy dostępny okres obserwacji dla danego punktu końcowego;
- ⊕ podawano p-wartości pochodzące z publikacji badań;
- ⊕ na podstawie analizy homogeniczności podjęto decyzję o niekumulowaniu danych z badań.

3.7.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Feiten 2005*, *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego na poziomie przeglądu przedstawiono w dyskusji (Rozdział 6).

We wszystkich badaniach ryzyko błędu wynikającego z selekcji związanego z losowym przydziałem do grup oceniono jako niskie, natomiast ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji nie jest możliwe do określenia. Wszystkie badania przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji, w publikacjach nie podano jednak danych na temat zastosowanej metody ani ukrycia kodu randomizacji. Chorzy przydzieleni byli do dwóch grup stosujących VLPD+KA lub LPD w stosunku 1:1.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji w badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* było wysokie, natomiast ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych oceniono w obu badaniach jako średnie. Oba

badania były otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, a w przypadku badania *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* podano informację, że komisja etyczna nie była świadoma przydziału chorych do grup. Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji, podobnie jak błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych w przypadku badania *Feiten 2005* nie było możliwe do określenia, ze względu na brak danych na temat zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. *attrition bias*) oceniono w przypadku badania *Feiten 2005* jako wysokie, gdyż nie przedstawiono opisu utraty chorych. Z kolei w badaniach *Mircescu 2007* i *Garneata 2016* ryzyko to było średnie – w obu badaniach utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. W badaniu *Mircescu 2007* można określić ją jako nierównomierną, natomiast w badaniu *Garneata 2016* jako równomierną. Należy podkreślić, że bardzo istotne dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence/compliance*), a było to powodem utraty chorych. Dodatkowo w badaniu *Garneata 2016* pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany w niejasny sposób (wymieniono przykładowe składowe złożonego punktu końcowego).

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszej analizy przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe, zatem ryzyko błędu systematycznego związanego z raportowaniem jest niskie.

W żadnym z badań nie zidentyfikowano ryzyka związanego z innym rodzajem błędu systematycznego.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań Feiten 2005, Mircescu 2007 i Garneata 2016 wg Cochrane Collaboration

Domena	Feiten 2005	Mircescu 2007	Garneata 2016
	Uzasadnienie oceny		
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)			
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorzy przydzieleni do dwóch grup stosujących VLPD+KA lub LPD w stosunku 1:1.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorzy przydzieleni do dwóch grup stosujących VLPD+KA lub LPD w stosunku 1:1.	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorzy przydzieleni do dwóch grup stosujących VLPD+KA lub LPD w stosunku 1:1.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji.	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji.	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. blinding of participants and personnel)	Brak danych na temat zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni.	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)			
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. blinding of outcome assessment)	Brak danych na temat zaślepienia oceny wyników badania.	Badanie otwarte. Badacze oceniający wyniki badania nie byli zaślepieni, podano jednak informację, że komisja etyczna nie była świadoma przydziału chorych do grup – komisja opiniowała ws. konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.	Badanie otwarte. Badacze oceniający wyniki badania nie byli zaślepieni, podano jednak informację, że komisja etyczna nie była świadoma przydziału chorych do grup – komisja opiniowała ws. konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu

Domena	Feiten 2005	Mircescu 2007	Garneata 2016
	Uzasadnienie oceny		
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)			
<p>Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Utrata chorych z badania nie została przedstawiona.</p>	<p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona i można określić ją jako nierównomierną – łączna liczba chorych utraconych z badania wynosiła 8/53 (15,1%) zrandomizowanych chorych, w tym w grupie badanej 1/27 (3,7%) z powodu zaprzestania stosowania interwencji, a w grupie kontrolnej 7/26 (26,9%) także z powodu zaprzestania stosowania interwencji. Dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>), co było powodem utraty chorych. Wyniki analiz dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy co najmniej raz poddani byli interwencji (populacja ITT⁴³), natomiast dla pozostałych punktów końcowych – dla populacji zgodnej z protokołem badania.</p>	<p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona i można określić ją jako równomierną – łączna liczba chorych utraconych z badania wynosiła 7/207 (3,4%) zrandomizowanych chorych, w grupie badanej 3/104 (2,9%) z powodu nieprzestrzegania diety, w grupie kontrolnej 4/103 (3,9%) także z powodu nieprzestrzegania diety. Dla wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej bardzo istotne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>), co było powodem utraty chorych. Wyniki analiz dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania którzy co najmniej raz poddani byli interwencji (populacja ITT), natomiast dla pozostałych punktów końcowych – dla populacji zgodnej z protokołem badania. W badaniu tym pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany w niejasny sposób – podano tylko przykładowe komponenty złożonego punktu końcowego.</p>
	<p><u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu</p>	<p><u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu</p>	<p><u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu</p>

⁴³ ITT, ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Domena	Feiten 2005	Mircescu 2007	Garneata 2016
	Uzasadnienie oceny		
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe.	Przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			
Inne źródła błędów	Brak	Brak	Brak
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu

3.8. Włączone badania pierwotne (przegląd systematyczny po zmianie kryteriów w programie lekowym)

3.8.1. Charakterystyka badania *Milovanova 2018*

Kryteria włączenia do przeglądu spełniały badania włączone w pierwotnej wersji analizy klinicznej i opisane w rozdziale 3.7. W powtórnie wykonanym przeglądzie włączono dodatkowo badanie *Milovanova 2018*. Z uwagi na fakt, iż populacja w nim uczestnicząca i metodyka jest znacząco inna od wcześniej opisanych badań i dla zachowania czytelności analizy najbardziej adekwatnym wydaje się być opisanie jego wyników w oddzielnym rozdziale. Podział taki jest również podyktowany tym, iż należy zakładać, że w przypadku programu lekowego zdefiniowanego jak w obecnym kształcie choroby w stadium 4. i 5. i tak będą spełniali kryteria kwalifikacji i kontynuacji terapii (w odniesieniu do diety) jak z pierwotnej wersji projektu programu lekowego (celem osiągnięcia jak najwyższego efektu terapii), a zmienione kryteria w nowszej wersji projektu programu lekowego w praktyce dotyczyć będą wyłącznie chorych w stadium 3. (którzy zgodnie z wytycznymi klinicznymi mogą spożywać wyższe dawki białka niż chorzy w stadium 4. i 5.).

Jest to badanie randomizowane, jednoośrodkowe, w którym uczestniczyli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 3b i 4. Przed randomizacją wszystkich chorych zakwalifikowanych podczas okresu skringowego poddano ocenie stosowania się do zaleceń dietetycznych. Najpierw wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową (LPD) o zawartości białka 0,6 g/kg m.c./dobę przez miesiąc, a następnie taką samą dietę i preparat ketoanalogów aminokwasów przez kolejny miesiąc. Chorzy stosujący się do zaleceń zostali zrandomizowani do grupy kontynuującej stosowanie LPD+preparat ketoanalogów oraz grupy stosującej wyłącznie LPD. Taki schemat dawkowania w grupie badanej nie jest w pełni zgodny z opisem programu lekowego (tj. w programie spożycie białka powinno wynosić 0,4 g/kg m.c. z dopuszczalnym odchyleniem do 0,6 g/kg m.c.) nie mniej jednak uwzględnienie takich danych jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w przypadku spożywania zalecanej w programie zawartości białka wyniki uzyskane w grupie badanej prawdopodobnie były jeszcze bardziej korzystne.



Wstępną charakterystykę badania przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku 7.6.

Tabela 10.
Charakterystyka włączonych badań pierwotnych *Milovanova 2018*

Badanie	Typ badania	Ocena jakości	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
<i>Milovanova 2018</i>	RCT, otwarte, jednośrodkowe IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 2/5	Okres skringowy: 6 miesięcy; Faza przedwstępna: 1 (LPD) + 1 miesiąc (LPD+KA); Faza po randomizacji: 14 miesięcy (LPD+KA vs LPD)	Chorzy z przewlekłą chorobą nerek w 3b lub 4. stadium PChN (stadia zaawansowania według klasyfikacji KDIGO 2012).	Grupa badana: N=42 Grupa kontrolna: N=37	LPD+KA, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu ≤800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce 0,1 g/kg m.c./dobę lub 1 pigułkę*/5 kg m.c./dobę.	LPD, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu ≤800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę).

3.8.2. Punkty końcowe badanie *Milovanova 2018*

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniu *Milovanova 2018* włączonym do analizy.

W celu analizy skuteczności dokonano analizy następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊕ ocena funkcji nerek za pomocą eGFR;
- ⊕ ocena gospodarki wapniowo-fosforowej na podstawie:
 - ⊙ częstości stosowania związków wiążących fosfor;
 - ⊙ częstości stosowania suplementacji witaminą D;
- ⊕ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie;
 - ⊙ centralnego ciśnienia tętniczego krwi [mmHg];
 - ⊙ wskaźnika wzmocnienia [%];
 - ⊙ wskaźnika masy lewej komory serca (LVMMI) [g/m²];
 - ⊙ wskaźnika zwapnienia zastawki serca;
 - ⊙ przerostu lewej komory serca;
 - ⊙ częstości stosowania leków hipotensyjnych.

Z kolei ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie oceny parametrów antropometrycznych oraz biochemicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych w badaniu *Milovanova 2018* punktów końcowych oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 11).

Tabela 11.
Punkty końcowe oceniane w badaniu *Milovanova 2018* włączonym do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry określające skuteczność terapii				
Ocena funkcji nerek	<i>Milovanova 2018</i>	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) obliczany na podstawie wzoru CKD-EPI wyrażony w ml/min/1,73 m ² .	Stadia zaawansowania PChN oparte są o wskaźnik GFR. Zahamowanie wzrostu eGFR świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Stadium 4. PChN diagnozuje się, kiedy eGFR mieści się w przedziale 15-29 ml/min/1,73m ² , stadium 5., gdy eGFR <15 [20]. Im wyższy eGFR tym skuteczniejsze leczenie.	eGFR wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgony). Spadek GFR o 30% może być istotnym surogatem punktu końcowego (progresji PChN) [26].
Ocena gospodarki wapniowo-fosforowej	<i>Milovanova 2018</i>	Odsetek chorych, u których zastosowano związki wiążące fosfor.	Im niższy odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie związków wiążących fosfor tym zastosowana dieta skuteczniejsza. Wzrost stężenia fosforanów we krwi świadczy o niekorzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna fosforu w badaniu biochemicznym to 2,8-5,0 mg/dl w populacji ogólnej [37].	Hiperfosfatemia skutkuje odkładaniem się fosforu w tkankach miękkich, prowadząc do zwapnienia naczyń, co wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy (zgony).
	<i>Milovanova 2018</i>	Odsetek chorych suplementujących witaminę D.	Suplementacja witaminy D poprawia parametry biochemiczne u chorych z PChN. Im mniejsza konieczność suplementacji tym korzystniejszy wpływ terapii.	Konieczność suplementacji wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN i zgony). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	Centralne ciśnienie tętnicze krwi	Milovanova 2018	Centralne ciśnienie tętnicze krwi wyrażone jako mediana (z IQR) w mmHg.	Im niższe wartości centralnego ciśnienia tętniczego tym wyższa skuteczność leczenia. Mimo publikacji wielu badań dotyczących ciśnienia centralnego wciąż nie są ustalone jego normy [19]	Pod wpływem podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego dochodzi do licznych zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym: do przerostu mięśnia lewej komory serca oraz warstwy mięśniowej ścian tętnic, przegrupowania elementów komórkowych i pozakomórkowych ścian naczyń, upośledzenia czynności śródbłonna oraz inicjacji i progresji procesu miażdżycowego. Zmiany te przyczyniają się do zwiększenia częstości pękania blaszek miażdżycowych, prowadząc do ostrych zespołów wieńcowych, jak również powodują zwiększenie sztywności ścian tętnic i wtórnie zwiększenie ciśnienia tętna [19] Zwiększenie centralnego PP o 10 mmHg zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o około 14% [19]

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Wskaźnik wzmocnienia	<i>Milovanova 2018</i>	Wskaźnik wzmocnienia wyrażony jako mediana (z IQR) w procentach.	<p>Pomiar wskaźnika wzmocnienia stanowi jeden ze sposobów rejestracji kształtu obwodowej fali tętna w dużych, powierzchownych tętnicach, który wykazuje dodatnią korelację z mierzonym w sposób inwazyjny aortalnym ciśnieniem centralnym [33]</p> <p>Wartość wskaźnika ciśnienia w aorcie świadczy o stopniu rozszerzalności jej ściany i określa prędkość fali tętna oraz czas do powrotu fal odbitych z obwodu [12]. Wskaźnik wzmocnienia ciśnienia centralnego zależy od czasu, w którym fala z odbicia dotrze do punktu pomiaru w aorcie. Dotyczy to tego samego cyklu serca, który generuje falę [33]</p>	<p>Aortalne wzmocnienie amplitudy fali ciśnienia uznano za istotny wskaźnik ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu. Każdy wzrost AP o 10 mm Hg odpowiada około 20% wzrostowi powikłań, takich jak niestabilna choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu lub zgon [33]</p>
	Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMMI)	<i>Milovanova 2018</i>	Wskaźnik masy lewej komory serca wyrażony jako mediana (z IQR) w g/m ²	Zaburzenia funkcji rozkurczowej są pierwszym objawem uszkodzenia narządowego mięśnia lewej komory	Nawet prawidłowe lub wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze z towarzyszącym przerostem

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Przerost lewej komory serca	<i>Milovanova 2018</i>	Odsetek chorych, u których odnotowano przerost lewej komory serca. Przerost lewej komory serca stwierdzano u kobiet jeśli LVMMI wynosił >95 g/m ² a u mężczyzn > 115 g/m ²	— zwykle poprzedzają pojawienie się przerostu i są nieodłącznie związane z rozwojem niewydolności serca w przyszłości. [34] Im niższy wskaźnik masy lewej komory tym skuteczność terapii wyższa.	lewej komory oznacza co najmniej 20-procentowe ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w 10-letniej obserwacji [34] Przerost lewej komory serca stanowi wśród chorych dializowanych silny i niezależny czynnik ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych a progresja przerostu niezależnie od wartości wyjściowej jest wśród pacjentów leczonych za pomocą HD najsilniejszym predykatorem nagłego zgonu sercowego [22]
	Wskaźnik zwapnienia zastawki serca	<i>Milovanova 2018</i>	Wskaźnik zwapnienia zastawki serca	Odsetek chorych, którzy uzyskali wynik w skali oceny zwapnień kardiologicznych (zastawki) wynoszący 0, 0,5-1 oraz >1,5 punktu	Im niższy wskaźnik zwapnienia naczyń tym skuteczność leczenia wyższa.
Potrzeba stosowania leków hipotensyjnych	Odsetek chorych stosujących leki hipotensyjne ogółem	<i>Milovanova 2018</i>	Odsetek chorych stosujących terapię przeciwnadciśnieniową.	Mniejsza liczba chorych przyjmujących leki/przyjmowanych leków świadczy o korzystnym wpływie leczenia.	Terapia hipotensyjna wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję choroby i zgonu). Nie odnaleziono danych jaka zmiana jest klinicznie istotna.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Parametry określające bezpieczeństwo terapii				
Ocena parametrów antropometrycznych	Wskaźnik masy ciała (BMI)	Milovanova 2018 Wskaźnik masy ciała wyrażony jako mediana (z IQR) w kg/m ² .	U pacjentów z prawidłową masą ciała utrzymanie BMI w normie świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość prawidłowa BMI w populacji ogólnej wynosi 18,5–24,9 [20].	Chorzy niedożywieni mają większe ryzyko zgonu, BMI wpływa więc na istotne klinicznie punkty końcowe.
	Zawartość masy mięśniowej	Milovanova 2018 Ocena procentowej zawartości masy mięśniowej w ramach oceny stopnia niedożywienia białkowo-energetycznego.	Utrzymanie na stałym poziomie zawartości masy mięśniowej powinno być rozpatrywane jako korzystny efekt stosowanej terapii.	Niskie wskaźniki wielkości i siły mięśniowej są związane z wyższym wskaźnikiem śmiertelności u chorych na PChN [21]
Ocena parametrów biochemicznych	Stężenie fosforanów w surowicy krwi [mmol/l]	Milovanova 2018 Stężenie fosforanów w surowicy krwi wyrażone jako mediana (z IQR) w mmol/l.	Spadek stężenia fosforanów we krwi świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna fosforu w badaniu biochemicznym to 0,8-1,5 mmol/l [16].	Hiperfosfatemia skutkuje odkładaniem się fosforu w tkankach miękkich, prowadząc do zwapnienia naczyń, co wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy (zgon).

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Stężenie wapnia całkowitego [mmol/l]	<i>Milovanova 2018</i>	Stężenie wapnia w surowicy wyrażone jako mediana (z IQR) w mmol/l.	Wzrost stężenia wapnia w surowicy do poziomu normy świadczy o zahamowaniu progresji PChN i korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna dla wartości wapnia zjonizowanego mieści się w granicach 1,0–1,3 mmol/l w populacji ogólnej. Wartość referencyjna wapnia całkowitego wynosi 2,25-2,75 mmol/l w populacji ogólnej [37].	Zaburzenia poziomu wapnia we krwi wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe (niedobór – osteoporozę i złamania, nadmiar – zdarzenia sercowo-naczyniowe wynikające z wapnienia naczyń krwionośnych). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Stężenie albumin [g/l]	<i>Milovanova 2018</i>	Stężenie albumin w surowicy wyrażone jako mediana (z IQR) w g/l.	Wzrost stężenia albumin w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartością referencyjną stężenia albumin w surowicy jest 3,5-5,5 g/dl dla osób dorosłych poniżej 60 r.ż. [15].	Albuminuria jest wskaźnikiem świadczącym o progresji PChN – wpływa więc na istotny klinicznie punkt końcowy. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Całkowite stężenie białka [g/l]	<i>Milovanova 2018</i>	Całkowite stężenie białka wyrażone jako mediana (z IQR) w g/l.	Celem leczenia jest utrzymanie całkowitego stężenia białka w zakresie normy. Norma stężenia białka całkowitego we krwi: 60–80 g/l [37]	Całkowite stężenie białka w zakresie normy świadczy o prawidłowym stanie odżywienia organizmu. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Stężenie trójglicerydów [mmol/l]	<i>Milovanova 2018</i>	Mediana (z IQR) stężenia trójglicerydów w surowicy w mmol/l.	Unormowanie poziomu lipidów świadczy o zahamowaniu progresji PChN (korzystnym wpływie terapii). Wartość referencyjna triglicerydów <1,7 mmol/l w populacji ogólnej [37].	Hiperlipidemia wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy (progresję PChN). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Stężenie transferyny [g/l]	<i>Milovanova 2018</i>	Mediana (z IQR) stężenia transferyny w g/l	Stężenie transferyny stanowi marker czynnościowego niedoboru żelaza [31] Norma stężenia transferyny wynosi 2-4 g/l [37] Wartości poniżej i powyżej normy świadczą o zaburzeniach gospodarki żelazem.	Celem terapii jest uzyskanie wysycenia transferyny >20%. Pomiar stężenia transeffyny jako izolowanego parametru ma ograniczone znaczenie kliniczne [31]
	Stężenie PTH	<i>Milovanova 2018</i>	Mediana (z IQR) wartości parathormonu wyrażona w pg/ml.	Zmniejszenie stężenia PTH w surowicy świadczy o korzystnym wpływie leczenia. Wartością referencyjną stężenia PTH dla metody użytej w badaniu wynosi 10–60 pg/ml [37].	Stężenie PTH wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Stężenie mocznika w surowicy krwi	Milovanova 2018	Stężenie mocznika w surowicy wyrażone jako mediana (z IQR) w mmol/l.	Spadek stężenia mocznika w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna stężenia mocznika wynosi: 2,5-6,7 mmol/l w populacji ogólnej [37].	Stężenie mocznika oraz kwasu moczowego wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe (progresję PChN i zgonu). W badaniu Garneata 2016 zaobserwowano istotne klinicznie obniżenie tych parametrów (o 35% w przypadku mocznika i o 8% w przypadku kwasu moczowego).
	Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [μmol]	Milovanova 2018	Stężenie kwasu moczowego wyrażone jako mediana (z IQR) w μmol.	Spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy świadczy o korzystnym wpływie terapii. Wartość referencyjna stężenia kwasu moczowego w surowicy wynosi 180-420 μmol w populacji ogólnej [37].	
	Standardowe stężenie wodorowęglanu w surowicy [mmol/l]	Milovanova 2018	Mediana (z IQR) stężenia wodorowęglanów w surowicy wyrażone w mmol/l (tożsame z mEq/l).	Wraz ze spadkiem GFR u chorych z PChN rośnie ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej [20]. Równowaga kwasowo-zasadowa świadczy o korzystnym wpływie terapii. Docelowa wartość jonów wodorowęglanowych w surowicy w populacji ogólnej wynosi 15-18 mmol/l [37].	Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej prowadzą do kwasicy metabolicznej, wpływającej na istotne klinicznie punkty końcowe (progresja PChN i zgonu). Spadek stężenia węglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l jest związany ze zwiększonym ryzykiem progresji PChN i zgonu.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Stężenie CRP	<i>Milovanova 2018</i>	Stężenie białka C-reaktywnego wyrażone jako mediana (z IQR) w mg/l.	U chorych w zaawansowanym stadium PChN występuje zazwyczaj wysoki poziom białka CRP. Wartość referencyjna stężenia CRP wynosi poniżej 0,08 mg/l w populacji ogólnej [15].	Wysoki poziom CRP może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, wpływających na istotny klinicznie punkt końcowy (zgon). Nie odnaleziono informacji jaka zmiana jest istotna klinicznie.
	Stężenie czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) [pg/ml]	<i>Milovanova 2018</i>	Stężenie czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) wyrażone jako mediana (z IQR) w pg/ml.	Prawidłowe stężenie FGF-23 w surowicy wynosi ok. 30 pg/ml. Nadmierne wydzielanie FGF-23 prowadzi do osteomalacji nowotworowej [39]	Stężenie FGF-23 w PChN jest znane od wielu lat jako predyktor zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Nasilenie stężenia FGF było tym większe, im mniejsze było GFR. Działanie układu Klotho-FGF oraz FGF-receptory jest nasilone w zmienionych naczyniach wieńcowych u chorych z PChN i zależny od stopnia upośledzenia funkcji wydalniczej nerek [25]
	Stężenie białka Klotho [pg/ml]	<i>Milovanova 2018</i>	Stężenie białka Klotho wyrażone jako mediana (z IQR) w pg/ml	Prawidłowe stężenie białka Klotho u osób zdrowych wynosi 204-741 pg/ml [32]	Stężenie Klotho jest zmniejszone w PChN. Wydaje się, że może ono być traktowane jako wczesny i czuły biomarker PChN. Wydzielanie białka Klotho zapobiega rozwojowi PChN [27, 43]

3.8.3. Ocena w skali GRADE badanie *Milovanova 2018*

Jakość danych z badania *Milovanova 2018* oceniono jako **niską**, z uwagi na metodykę badania (badanie randomizowane). Jednakże na jakość danych wpłynąć mógł brak zaślepienia chorych. Autorzy badanie nie wyjaśnili przyczyny braku zastosowania zaślepienia, jak również nie wskazali czy zaślepiony został personel badania (badanie uzyskało jedynie 2 z 5 punktów w skali Jadad). Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako krytyczna. Ocenę taką przypisano dla wszystkich analizowanych twardych punktów końcowych. Mają one kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej, dlatego w opinii analityków są one istotne klinicznie. Z kolei waga surogatowych punktów końcowych została oceniona jako wysoka, gdyż w mniejszym stopniu wpływają na wnioski z wyników analizy.

3.8.4. Ocena homogeniczności badanie *Milovanova 2018*

Z uwagi na populację uczestniczącą w badaniu chorzy w stadium 3b.-4. PChN jak również inne wymagane zakresy podaży białka w grupie badanej i kontrolnej nie wydaje się być uzasadnione wykonywanie metaanaliz z włączonymi uprzednio badaniami klinicznymi.

3.8.5. Ocena jakości informacji badanie *Milovanova 2018*

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *Milovanova 2018* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W badaniu ryzyko błędu wynikającego z selekcji związanego z losowym przydziałem do grup oraz ryzyko związane z utajnieniem kodu randomizacji nie jest możliwe do określenia. Wszystkie badania przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji, w publikacjach nie podano jednak danych na temat zastosowanej metody ani ukrycia kodu randomizacji.

Z uwagi na brak zaślepienia chorych, a także brak informacji na temat oceny wyników, ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako wysokie, a ryzyko związane z oceną punktów końcowych jako niemożliwe do określenia.

Ryzyko związane z wykluczeniem oraz ryzyko związane z raportowaniem uznano jako niskie. Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów systematycznych.

Tabela 12.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *Milovanova 2018* wg Cochrane Collaboration

Domena	<i>Milovanova 2018</i>
	Uzasadnienie oceny
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych na temat ukrycia kodu randomizacji.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>)	Brak zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>)	Brak danych na temat zaślepienia oceny wyników badania.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Z badania nie utracono żadnego chorego.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)	
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Przedstawiono wszystkie zaplanowane punkty końcowe.
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)	
Inne źródła błędów	Brak
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania VLPD+KA oraz LPD porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. konieczność rozpoczęcia RRT) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*).

Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia eGFR) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

W przypadku, gdy autorzy publikacji przedstawiali mediany dla obydwu analizowanych grup, obliczano różnicę median. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁴⁴ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

⁴⁴ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Siłę interwencji określano jako dużą w przypadku $NNT \leq 10$, w przeciwnym przypadku siła interwencji określana była jako niska.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Istotność statystyczna dla różnic pomiędzy grupami oceniana była także na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji włączonych badań (np. p-wartość lub bezpośrednia informacja o braku lub występowaniu istotności statystycznej).

Wartości odchyłeń standardowych wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR ⁴⁵	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt

⁴⁵ ang. *relative risk* – ryzyko względne

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” interpretowano za pomocą parametru HR. Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. wystąpienie progresji PChN wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo dla czasu do progresji PChN wartość HR wyniosła 0,10 (95% CI: 0,05; 0,20) i oznacza, że stosowanie VLPD+KA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko w zakresie wystąpienia progresji PChN o 90% w porównaniu ze stosowaniem LPD w czasie roku.

W przypadku dychotomicznych negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania progresji PChN) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Następnie, wartość parametru RD poniżej zera oraz przedział ufności niezawierający zera świadczą o istotnej statystycznie przewadze interwencji badanej.

Przykładowo, dla częstości występowania progresji PChN w czasie 15 miesięcy parametr OR wyniósł 0,22 (95% CI: 0,11; 0,43), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej VLPD+KA stanowi 22% tej szansy w grupie LPD.

Z kolei wartość parametru RD wyniosła -0,28 (95% CI: -0,40; -0,17), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 28% niższe w grupie VLPD+KA niż w grupie LPD. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartości powyższych parametrów świadczą o przewadze interwencji badanej, a więc w następnej kolejności obliczano parametr NNT. Wartość tego parametru wynosiła 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, że należy zastosować u 4 chorych VLPD+KA zamiast LPD, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku progresji PChN w czasie 15 miesięcy.

W przypadku dychotomicznych pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania optymalnego ciśnienia tętniczego), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na różnicę na korzyść interwencji badanej. Z kolei, wartość parametru RD powyżej zera oraz przedział ufności niezawierający zera świadczą o istotnej statystycznie przewadze interwencji badanej.

Przykładowo dla występowania optymalnego ciśnienia tętniczego parametr OR wyniósł 1,26 (95% CI: 0,50, 3,19), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych stosujących VLPD+KA jest 1,26 razy większa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,02 (95% CI: -0,06, 0,10), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% większe w grupie VLPD+KA niż w grupie LPD. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie. Nie obliczano więc parametru NNT.

Interpretacja wyników dla MD i różnicy median jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik określano jako korzystny dla grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku. W przypadku median p-wartość lub istotność statystyczna podawana była przez autorów publikacji, a w przypadku MD uznawano istotną statystycznie różnicę, gdy przedział ufności nie zawierał zera.

Przykładowo w badaniu *Garneata 2016* mediany eGFR po 15 miesiącach terapii wynosiły 15,1 ml/min oraz 10,8 ml/min odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Różnica median wyniosła 4,30 a p-wartość świadczy o istotnej statystycznie różnicy. Wynik wskazuje na przewagę VLPD+KA nad LPD, ponieważ wyższe eGFR jest charakterystyczne dla mniejszego pogorszenia funkcji nerek.

Z kolei różnica średnich wykazana dla stężenia mocznika w surowicy (-23,00, 95% CI: -38,89; -7,11), także świadczy o przewadze VLPD+KA nad LPD. Niższe stężenie tego parametru

świadczy o korzystnym wpływie leczenia, a przedział ufności niezawierający zera wskazuje na istotną statystycznie przewagę opiniowanej technologii medycznej nad technologią opcjonalną w czasie 11 miesięcy.

3.10. Ocena skuteczności VLPD+KA względem LPD

Skuteczność stosowania VLPD+KA w porównaniu do LPD została oceniona na podstawie badań *Garneata 2016*, *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005*.

W badaniu *Garneata 2016* populacja ITT obejmowała odpowiednio 104 i 103 chorych w grupach VLPD+KA i LPD. 7 chorych przerwało stosowanie diety, 3 w grupie VLPD+KA i 4 w grupie LPD. W publikacji podano, iż analizę dla populacji PP⁴⁶ przeprowadzono dla 101 chorych w grupie VLPD+KA i 99 chorych w grupie LPD. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych dla populacji PP podano dla 87 chorych w grupie badanej i 58 w grupie kontrolnej (dla okresu 15 mies.). Badanie *Mircescu 2007* – pilotażowe dla badania *Garneata 2016* było przeprowadzone na mniejszej populacji (jak to zazwyczaj jest realizowane w przypadku badań pilotażowych), odpowiednio 27 i 26 chorych w populacji ITT i 26 i 19 chorych w populacji PP. Z kolei badanie *Feiten 2005* przeprowadzono na jeszcze mniejszej liczbie chorych, tj. po 12 w każdej z grup w populacji ITT oraz po 10 lub 11 w każdej z grup (w zależności od punktu końcowego) dla populacji PP.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ progresja PChN;
- ⊗ ocena funkcji nerek;
- ⊗ ciśnienie krwi i stosowanie leków hipotensyjnych;
- ⊗ suplementacja.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

⁴⁶ ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania

3.10.1. Progresa PChN

W badaniu *Garneata 2016* pierwszorzędnym punktem końcowym była progresja PChN, definiowana jako konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR. Analiza Coxa wykazała, że redukcja ryzyka w zakresie wystąpienia tego punktu końcowego wśród chorych stosujących VLPD+KA względem LPD wynosi aż 90%, a różnica prawdopodobieństwa jego wystąpienia pomiędzy grupami jest statystycznie istotna. Zarówno w populacji ITT jak i PP parametry NNT są zbliżone i świadczą o dużej sile interwencji. Analiza danych dla podgrup wskazuje na zależność pomiędzy początkowym eGFR a siłą interwencji, udowodniono, że im niższy wskaźnik przesączania kłębuszkowego na początku badania tym większa siła interwencji po 12 miesiącach stosowania VLPD+KA w porównaniu do LPD.

Prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT jest istotnie statystycznie mniejsze u chorych w grupie VLPD+KA w porównaniu do LPD. Należy jednak zaznaczyć, że wartości parametrów NNT są wysokie zarówno w analizie populacji ITT jak i PP. Natomiast w analizie dla podgrup, u których eGFR na początku badania był niższy (<25, <20 lub <15), widoczne jest, że siła interwencji w tym zakresie jest znacznie większa i można ją określić jako dużą.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji początkowego wyniku eGFR

Publikacja	OBS	Początkowe eGFR [ml/min] Populacja	VLPD+KA		LPD		HR (95% CI)**	NNT# (95% CI)**	IS***	
			Prawdopodobieństwo*	N	Prawdopodobieństwo*	N				
Konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR [%]										
<i>Garneata 2016</i>	12 mies.	ITT	12	104	39	103	0,10 (0,05; 0,20)	4,4 (4,2; 5,1)	TAK p<0,001	
		PP	b/d	101	b/d	99	b/d	4,0 (3,9; 4,4)		
		<25	ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,7 (2,5; 3,1)	TAK
			PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,5 (2,3; 2,9)	TAK
		<20	ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,9 (1,7; 2,2)	TAK

Publikacja	OBS	Początkowe eGFR [ml/min] Populacja		VLPD+KA		LPD		HR (95% CI)**	NNT# (95% CI)**	IS***
				Prawdopodobieństwo*	N	Prawdopodobieństwo*	N			
		<15	PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,8 (1,6; 2,1)	TAK
			ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,3 (1,1; 1,6)	TAK
			PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,2 (1,1; 1,5)	TAK
Konieczność rozpoczęcia RRT [%]										
<i>Garneata 2016</i>	12 mies.		ITT	11	104	30	103	b/d	22,4 (21,5; 25,1)	TAK p<0,001
			PP	b/d	101	b/d	99		23,7 (22,8; 26,2)	
		<25	ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	8,0 (7,6; 9,2)	TAK
			PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	6,3 (6,0; 7,0)	TAK
		<20	ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,7 (2,6; 3,1)	TAK
			PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	2,6 (2,4; 2,9)	TAK
		<15	ITT	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,3 (1,2; 1,7)	TAK
			PP	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,2 (1,1; 1,5)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*analiza Kaplana-Meiera

**analiza Coxa; wynik dostosowany o czynniki predycyjne dla osiągnięcia punktu końcowego, tj.: eGFR, BMI, CRP i terapię ACEI/ARB

***p-wartość podana przez autorów publikacji

#parametr NNT przedstawiono tak jak został zaprezentowany w publikacji, bez zaokrąglania do pełnych wartości

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *Garneata 2016* osiągnęło 13,5% chorych w grupie VLPD+KA i 42,0% chorych w grupie LPD. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a siła interwencji określona została jako duża (NNT=4). Należy w tym miejscu wspomnieć, że pierwszorzędowy punkt końcowy nie został jednoznacznie i jasno zdefiniowany. W publikacji podano, że wymienione składowe tego punktu są przykładowe, a ponadto w publikacji podawane są także dane dla sumy składowych pierwszorzędowego punktu końcowego („i” zamiast „lub”). Rozbieżności nie wpływają jednak

na istotność statystyczną dla różnicy między grupami i niezmiennie obserwowana jest przewaga opiniowanej technologii medycznej nad komparatorem.

Także podczas oddzielnej analizy składowych pierwszorzędnego punktu końcowego udowodniono przewagę VLPD+KA nad LPD. Wartości NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Wyniki pilotażowego badania *Mircescu 2007* dla konieczności rozpoczęcia RRT można uznać za spójne z wynikami badania *Garneata 2016*.

Analizie poddano także powody, dla których podejmowano decyzję o rozpoczęciu RRT. Pomimo faktu, że rozpoczęcie RRT występowało znacząco częściej w grupie LPD, przyczyny wdrożenia tego postępowania terapeutycznego były zbliżone. Można więc wnioskować o uogólnionym pozytywnym wpływie VLPD+KA na odraczenie RRT, bez względu na to z jakiej przyczyny konieczne jest rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 15.

Częstość występowania konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji początkowego wyniku eGFR

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Konieczność rozpoczęcia RRT lub >50% redukcja początkowego wyniku eGFR									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	14 (13,5) [#]	104	43 (42,0) ^{**}	103	0,22 (0,11; 0,43)	-0,28 (-0,40; -0,17)	4 (3; 6)	TAK p<0,001
Konieczność rozpoczęcia RRT									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	11 (10,6)	104	22 (21,4) ^{***}	103	0,44 (0,20; 0,95)	-0,11 (-0,21; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
<i>Mircescu 2007</i>	11 mies.	1 (3,7)	27	7 (26,9)	26	0,10 (0,01; 0,92)	-0,23 (-0,42; -0,05)	5 (3; 20)	TAK
>50% redukcja początkowego wyniku eGFR									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	3 (2,9)	104	19 (18,4)	103	0,13 (0,04; 0,46)	-0,16 (-0,24; -0,07)	7 (5; 15)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna lub wysoka									

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**liczba chorych obliczona na podstawie procentu podanego w publikacji, w publikacji podano także sumę chorych, u których konieczne było rozpoczęcie RRT i wystąpiła >50% redukcja początkowego wyniku eGFR i wynosiła ona 41/103 (39,8%) chorych

***w innym miejscu w publikacji *Garneata 2016* przedstawiona jest liczba chorych równa 30 (29,1%), wyjaśnienie przyczyn rozbieżności jest utrudnione

#autorzy publikacji podali, że odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w tej grupie wynosi 13%

Tabela 16.

Częstość występowania konieczności rozpoczęcia RRT z podziałem na powody

Publikacja	OBS**	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
RRT z powodu przewodnienia o ciężkim nasileniu									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	3 (27,3)*	11	5 (16,7)	30	1,88 (0,36; 9,65)	0,11 (-0,19; 0,40)	n/d	NIE
RRT z powodu hiperkaliemii									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	1 (9,1)	11	1 (3,3)	30	2,90 (0,17; 50,82)	0,06 (-0,12; 0,24)	n/d	NIE
RRT z powodu zmniejszonego łaknienia, niskiej podaży energii, ryzyka niedożywienia									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	5 (45,5)***	11	16 (53,3)	30	0,73 (0,18; 2,92)	-0,08 (-0,42; 0,27)	n/d	NIE
RRT z powodu zmniejszonego łaknienia, kwasicy o ciężkim nasileniu									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	2 (18,2)	11	8 (26,7)	30	0,61 (0,11; 3,46)	-0,08 (-0,36; 0,19)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*w publikacji podano wartość 28%, przyczyna rozbieżności nieznana

**założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

***autorzy publikacji podali, że odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w tej grupie wynosi 45%

3.10.2. Ocena funkcji nerek

W pilotażowym badaniu *Mircescu 2007* przeanalizowano odsetek chorych z pogorszeniem funkcji nerek (stwierdzanym na podstawie spadku eGFR i nasilenia proteinurii). Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że u chorych stosujących VLPD+KA istotnie statystycznie rzadziej stwierdza się pogorszenie funkcji nerek niż wśród chorych w grupie LPD. Siła interwencji jest duża.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe obliczenia.

Tabela 17.

Częstość występowania pogorszenia funkcji nerek

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Pogorszenie funkcji nerek									
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania*	24 (88,9)	27	21 (80,8)	26	1,90 (0,41; 8,94)	0,08 (-0,11; 0,27)	n/d	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	11 mies.	17 (63,0)	27	23 (88,5)	26	0,22 (0,05; 0,93)	-0,25 (-0,47; -0,04)	4 (3; 25)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*pogorszenie względem oceny wykonanej 3 miesiące przed randomizacją

Analiza średnich wartości oddzielnie dla parametrów świadczących o pogorszeniu funkcji nerek w badaniu *Mircescu 2007* nie wykazała jednak istotnych statystycznie różnic między grupami.

Warto jednak wspomnieć, że w grupie LPD odnotowano istotny statystycznie spadek wartości eGFR względem początku badania, który świadczy o tym, że u znacznej części chorych w tej grupie choroba osiągnęła już ostatnie stadium (eGFR <15 ml/min).

Z kolei proteinuria utrzymywała się na wysokim (przekraczającym normę) poziomie, niezależnie od stosowanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Średnie parametrów określających funkcjonowanie nerek

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
eGFR [ml/min]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	18,3 (4,6)	26	17,9 (4,3)	19	0,40 (-2,22; 3,02)	NIE
	11 mies.	15,4 (5,0)	26	13,4 (5,1)*	19	2,00 (-0,99; 4,99)	NIE
Proteinuria [g/dobę]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	0,56 (0,19)	26	0,67 (0,21)	19	-0,11 (-0,23; 0,01)	NIE
	11 mies.	0,63 (0,17)	26	0,65 (0,15)	19	-0,02 (-0,11; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka							

*w publikacji podano, iż w grupie LPD różnica pomiędzy średnim eGFR na początku badania i po 11 mies. była istotna statystycznie

Ostatecznie w badaniu *Garneata 2016* szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej w grupie VLPD+KA utrzymał się na znacząco wyższym poziomie niż w grupie LPD. Różnica jest istotna statystycznie i świadczy o korzystnym wpływie terapii z wykorzystaniem VLPD+KA.

Należy jednak mieć na względzie fakt, że analiza wyników dla populacji PP nie wykazała podobnych zależności i po 15 miesiącach terapii różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Nasilenie proteinurii nie różniło się znacząco pomiędzy grupami, pozostając poza górną granicą normy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Mediany parametrów określających funkcjonowanie nerek

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
eGFR [ml/min]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	18,0 (15,5; 20,1)	104	17,9 (14,3; 19,3)	103	0,10 (b/d)	NIE p=0,68
		PP**	18,0 (b/d)	104	17,9 (b/d)	103	0,10 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	15,1 (13,2; 17,4)	104	10,8 (9,0; 12,2)	103	4,30 (b/d)	TAK p<0,01
		PP**	17,4 (b/d)	b/d	15,0 (b/d)	b/d	2,4 (b/d)	NIE
	15 mies.***	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	6,2 (4,8; 7,3)	11	6,7 (6,3; 7,2)	30	-0,50 (b/d)	TAK p=0,02
	Proteinuria [g/dobę]							
Garneata 2016	Początek badania	ITT	0,88 (0,79; 0,96)	104	0,88 (0,82; 0,96)	103	0,00 (b/d)	NIE p=0,73
		PP	0,88 (b/d)	104	0,88 (b/d)	103	0,00 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	0,78 (0,67; 0,85)	104	0,67 (0,57; 0,81)	103	0,11 (b/d)	NIE p=0,06
		PP	0,82 (b/d)	87	0,84 (b/d)	58	-0,02 (b/d)	NIE
	15 mies.***	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	0,32 (0,15; 0,64)	11	0,38 (0,31; 0,54)	30	-0,06 (b/d)	NIE p=0,52
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość/istotność statystyczna podana przez autorów publikacji

**autorzy publikacji nie precyzują czy dane dotyczą populacji PP, jest to więc złożenie

***założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

3.10.3. Ciśnienie krwi i stosowanie leków hipotensyjnych

W badaniu *Garneata 2016* oraz *Mircescu 2007* w żadnym z punktów końcowych odnoszących się do ciśnienia tętniczego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Średnie ciśnienie krwi obserwowane u chorych w obydwu badaniach można uznać za bliskie optymalnemu, co potwierdza wysoki odsetek chorych, u których występowało optymalne dla chorych z PChN ciśnienie krwi (<130/75 mmHg).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabelach.

Tabela 20.
Średnie parametrów ciśnienia krwi

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]								
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	ITT	86 (46,81)	104	93 (25,88)	103	-7,00 (-17,29; 3,29)	NIE p=0,06
		PP	86,7 (b/d)	104	93,3 (b/d)	103	-6,60 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	90 (15,60)	104	87 (25,88)	103	3,00 (-2,83; 8,83)	NIE p=0,42
		PP	90 (b/d)	87	83,3 (b/d)	58	6,70 (b/d)	NIE
	15 mies.***	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	92,8 (12,70)	11	96,2 (13,53)	30	-3,40 (-12,33; 5,53)	NIE p=0,44
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]								
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	PP	125,2 (27,1)	26	125,3 (24,5)	19	-0,10 (-15,26; 15,06)	NIE
	11 mies.		123,1 (16,9)	26	129,8 (14,9)	19	-6,70 (-16,03; 2,63)	NIE
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg]								
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	PP	74,6 (15,7)	26	70,8 (14,0)	19	3,80 (-4,92; 12,52)	NIE
	11 mies.		70,9 (12,4)	26	70,5 (10,2)	19	0,40 (-6,21; 7,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*p-wartość/istotność statystyczna podana przez autorów publikacji

**założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

Tabela 21.
Częstość występowania optymalnego ciśnienia tętniczego u chorych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania optymalnego ciśnienia tętniczego									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	95 (91,3)	104	92 (89,3)	103	1,26 (0,50; 3,19)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE p=0,67
	15 mies.	88 (84,6)	104	87 (84,5)	103	1,01 (0,48; 2,15)	0,002 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE p=0,95
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	24 (92,3)**	26	17 (89,5)***	19	1,41 (0,18; 11,03)	0,03 (-0,14; 0,20)	n/d	NIE
	11 mies.	25 (96,2)	26	18 (94,7)#	19	1,39 (0,08; 23,71)	0,01 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano wartość 92,4%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 89,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#w publikacji podano wartość 94,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

Brak nieprawidłowości związanych z ciśnieniem krwi u chorych uczestniczących w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* wynika najprawdopodobniej z właściwej kontroli polegającej na stosowaniu leków hipotensyjnych. Częstość stosowania tych leków (jak i średnia liczba leków hipotensyjnych przyjmowanych przez chorych) nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 22.
Częstość stosowania leków hipotensyjnych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania leków hipotensyjnych									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	89 (85,6)	104	92 (89,3)	103	0,71 (0,31; 1,63)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE p=0,55
	15 mies.	92 (88,5)#	104	96 (93,2)	103	0,56 (0,21; 1,48)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE p=0,24
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	23 (88,5)**	26	16 (84,2)***	19	1,44 (0,26; 8,05)	0,04 (-0,16; 0,25)	n/d	NIE
	11 mies.	23 (88,5)	26	17 (89,5)^	19	0,90 (0,14; 6,01)	-0,01 (-0,19; 0,17)	n/d	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT /NNH (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania ACEI i/lub ARB									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	74 (71,2)	104	73 (70,9)	103	1,01 (0,56; 1,85)	0,003 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE p=0,96
	15 mies.	74 (71,2)	104	72 (69,9)	103	1,06 (0,58; 1,93)	0,01 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE p=0,84
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	17 (65,4) ^{^^}	26	13 (68,4)	19	0,87 (0,25; 3,07)	-0,03 (-0,31; 0,25)	n/d	NIE
	11 mies.	17 (65,4)	26	13 (68,4) ^{^^^}	19	0,87 (0,25; 3,07)	-0,03 (-0,31; 0,25)	n/d	NIE
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	4 (33,3)	12	5 (41,7)	12	0,70 (0,13; 3,68)	-0,08 (-0,47; 0,30)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka lub niska, waga punktu końcowego – wysoka									

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano wartość 87%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

***w publikacji podano wartość 83%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

[^]w publikacji podano wartość 87%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^}w publikacji podano wartość 64%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^^}w publikacji podano wartość 70%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#autorzy publikacji podali, że odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w tej grupie wynosi 88%

Tabela 23.
Średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Liczba leków hipotensyjnych przypadających na jednego chorego							
<i>Mircescu 2016</i>	Początek badania	2,2 (1,3)	26	2,1 (1,2)	19	0,10 (-0,64; 0,84)	NIE
	11 mies.	2,2 (1,2)	26	2,2 (1,2)	19	0,00 (-0,71; 0,71)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka							

3.10.4. Suplementacja

W badaniu *Garneata 2016* odnotowano, iż konieczność suplementacji wodorowęglanem sodu oraz witaminą D występowała istotnie statystycznie częściej w grupie LPD.

Podczas analizy dawek zastosowanych suplementacji wykazano, iż statystycznie istotnie większe dawki wodorowęglanu sodu oraz wapnia podawane były chorym w grupie LPD.

Różnice te świadczą o korzystnym wpływie stosowania VLPD+KA.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Częstość stosowania suplementacji

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania suplementacji wodorowęglanem sodu									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	37 (35,6)	104	41 (39,8)	103	0,84 (0,48; 1,47)	-0,04 (-0,17; 0,09)	n/d	NIE p=0,53
	15 mies.	30 (28,8)	104	53 (51,5)	103	0,38 (0,22; 0,68)	-0,23 (-0,36; -0,10)	5 (3; 10)	TAK p<0,01
Częstość stosowania suplementacji wapniem									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	48 (46,2)	104	41 (39,8)	103	1,30 (0,75; 2,25)	0,06 (-0,07; 0,20)	n/d	NIE p=0,35
	15 mies.	51 (49,0)	104	53 (51,5)**	103	0,91 (0,53; 1,57)	-0,02 (-0,16; 0,11)	n/d	NIE p=0,72
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	1 (8,3)	12	3 (25,0)	12	0,27 (0,02; 3,09)	-0,17 (-0,46; 0,12)	n/d	NIE
Częstość stosowania suplementacji witaminą D									
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	23 (22,1)	104	31 (30,1)	103	0,66 (0,35; 1,23)	-0,08 (-0,20; 0,04)	n/d	NIE p=0,19
	15 mies.	23 (22,1)	104	56 (54,4)	103	0,24 (0,13; 0,44)	-0,32 (-0,45; -0,20)	4 (3; 5)	TAK p=0,004
Częstość stosowania suplementacji żelazem									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	7 (58,3)	12	4 (33,3)	12	2,80 (0,53; 14,74)	0,25 (-0,14; 0,64)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka lub niska, waga punktu końcowego – wysoka									

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**autorzy publikacji podali, że odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w tej grupie wynosi 51%

Tabela 25.
Mediany dawek stosowanych suplementacji

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Suplementacja wodorowęglanem sodu [g/dobę]							
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	2,0 (2,0; 2,4)	104	2,0 (1,6; 2,4)	103	0,00 (b/d)	NIE p=0,63
	15 mies.	2,2 (2,0; 2,6)	104	3,2 (2,4; 3,6)	103	-1,00 (b/d)	TAK p=0,03
Suplementacja wapniem [g/dobę]							
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	6,1 (5,7; 6,5)	104	6,0 (5,6; 6,5)	103	0,10 (b/d)	NIE p=0,91
	15 mies.	6,3 (6,0; 6,6)	104	6,9 (6,6; 7,3)	103	-0,60 (b/d)	TAK p<0,01
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.11. Ocena bezpieczeństwa VLPD+KA względem LPD

Ocenę bezpieczeństwa stosowania VLPD+KA w porównaniu do LPD oceniono na podstawie badań *Garneata 2016*, *Mircescu 2007* oraz *Feiten 2005*.

Ocenie poddano stan odżywienia, parametry antropometryczne, biochemiczne oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych a także zgonów.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Ocena stanu odżywienia

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* oceniano chorych pod względem ryzyka wystąpienia niedożywienia. Wykorzystywano w tym celu subiektywną globalną skalę oceny – SGA. Składa się ona z wywiadu, badania fizykalnego i subiektywnej opinii lekarza odnośnie ryzyka niedożywienia. Ocena A w skali SGA oznacza prawidłowy poziom odżywienia. W obydwu badaniach u większości chorych nie występowało ryzyko niedożywienia, różnice między grupami nie były statystycznie istotne co oznacza, że **z wykorzystaniem preparatu Ketosteril® możliwe jest znaczne obniżenie podaży białka bez zwiększania ryzyka niedożywienia w porównaniu do LPD.**

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 26.
Częstość występowania prawidłowego stanu odżywienia (A) w skali SGA

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/ NNH (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
SGA A [%]										
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	ITT	89 (85,6)	104	93 (90,3)	103	0,64 (0,27; 1,49)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE p=0,29
	15 mies.		86 (82,7)	104	84 (81,6)	103	1,08 (0,53; 2,20)	0,01 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE p=0,83
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	7 (63,6)	11	22 (73,3)	30	0,64 (0,15; 2,77)	-0,10 (-0,42; 0,23)	n/d	NIE
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	PP	23 (88,5)* **	26	17 (89,5)	19	0,90 (0,14; 6,01)	-0,01 (-0,19; 0,17)	n/d	NIE
	11 mies.		23 (88,5)* **	26	17 (89,5)	19	0,90 (0,14; 6,01)	-0,01 (-0,19; 0,17)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka										

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

***w publikacji podano wartość 87%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

3.11.2. Parametry antropometryczne

Podczas konieczności przestrzegania rygorystycznych diet niskobiałkowych ryzyko niedożywienia jest znacznym problemem. W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach włączonych do analizy oceniano parametry antropometryczne, których wyniki mogą sygnalizować niedożywienie u chorych.

W żadnym spośród analizowanych parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi zaklasyfikowanymi do grup VLPD+KA oraz LPD. Wyniki te świadczą na korzyść grupy stosującej Ketosteril®, ze względu na fakt, iż efektywne obniżenie podaży białka w diecie nie wiązało się z negatywnymi skutkami, przede wszystkim nie obserwowano cech niedożywienia.

Wartość BMI w badaniach *Garneata 2016* oraz *Mircescu 2007* przed rozpoczęciem badania znajdowała się w granicach normy i pozostała prawidłowa także po zaplanowanym okresie leczenia. Jedynie w badaniu *Feiten 2005* chorzy przekraczali nieznacznie górną granicę normy, jednak po okresie leczenia wartość BMI nie zmieniła się znacząco.

Można przypuszczać, że pozostałe parametry antropometryczne także znajdowały się w granicach normy, a zastosowanie ocenianych terapii nie wpłynęło na nie niekorzystnie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Mediany wartości parametrów antropometrycznych

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
BMI [kg/m²]								
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	ITT	23,6 (23,1; 24,2)	104	23,2 (22,7; 23,7)	103	0,40 (b/d)	NIE p=0,20
	15 mies.		23,3 (22,9; 23,7)	104	23,1 (22,6; 23,5)	103	0,20 (b/d)	NIE p=0,45
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	23,7 (22,2; 25,2)	11	22,9 (22,1; 23,7)	30	0,80 (b/d)	NIE p=0,31
TSF [cm]								
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	ITT	20,0 (19,6; 20,4)	104	19,9 (19,8; 20,3)	103	0,10 (b/d)	NIE p=0,82
	15 mies.		19,8 (19,3; 20,1)	104	19,7 (19,5; 20,1)	103	0,10 (b/d)	NIE p=0,94
MAMC [cm]								
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	ITT	23,4 (23,1; 23,6)	104	23,2 (22,9; 23,4)	103	0,20 (b/d)	NIE p=0,46
	15 mies.		23,1 (22,8; 23,5)	104	22,8 (22,7; 23,2)	103	0,30 (b/d)	NIE p=0,26
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

Tabela 27.
Średnie wartości parametrów antropometrycznych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
BMI [kg/m²]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	23,9 (3,1)	26	23,2 (4,4)	19	0,70 (-1,61; 3,01)	NIE
	11 mies.	23,8 (2,4)	26	23,4 (4,4)	19	0,40 (-1,78; 2,58)	NIE
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	24,7 (2,9)	12	25,5 (4,8)	12	-0,80 (-3,97; 2,37)	NIE
	4 mies.	24,6 (2,7)	12	25,8 (4,8)	12	-1,20 (-4,32; 1,92)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,09 (1,4)	12	0,24 (0,6)	12	-0,33 (-1,19; 0,53)	NIE p=0,47
TSF [cm]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	19,9 (3,3)	26	19,2 (4,3)	19	0,70 (-1,61; 3,01)	NIE
	11 mies.	20,1 (3,0)	26	19,3 (4,6)	19	0,80 (-1,57; 3,17)	NIE
TSF [%]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	97,3 (44,8)	12	97,7 (47,9)	12	-0,40 (-37,51; 36,71)	NIE
	4 mies.	103,4 (41,1)	12	105,7 (49,6)**	12	-2,30 (-38,75; 34,15)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	6,1 (16,1)	12	8,0 (10,2)	12	-1,90 (-12,68; 8,88)	NIE p=0,73
MAMC [cm]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	23,2 (2,7)	26	22,9 (3,8)	19	0,30 (-1,70; 2,30)	NIE
	11 mies.	23,1 (2,5)	26	23,0 (4,0)	19	0,10 (-1,94; 2,14)	NIE
MAMC [%]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	94,6 (11,6)	12	94,4 (10,6)	12	0,20 (-8,69; 9,09)	NIE
	4 mies.	93,0 (11,0)	12	96,2 (7,4)	12	-3,20 (-10,7; 4,3)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-1,5 (5,6)	12	1,87 (5,4)	12	-3,37 (-7,77; 1,03)	NIE p=0,14
Masa tkanki tłuszczowej [%]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	23,5 (10,1)	11	25,7 (11,8)	12	-2,20 (-11,16; 6,76)	NIE
	4 mies.	22,0 (9,3)	11	25,7 (11,9)	12	-3,70 (-12,39; 4,99)	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zmiana po 4 mies.	-1,5 (2,4)	11	0,08 (1,6)	12	-1,58 (-3,26; 0,10)	NIE p=0,08
Beztłuszczowa masa ciała (LBM)⁴⁷ [kg]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	50,9 (12,5)	11	50,0 (11,5)	12	0,90 (-8,94; 10,74)	NIE
	4 mies.	51,2 (12,5)	11	50,5 (11,7)	12	0,70 (-9,22; 10,62)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	0,25 (1,2)	11	0,52 (1,6)	12	-0,27 (-1,42; 0,88)	NIE p=0,66
GRADE: jakość danych – wysoka lub niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano, iż w grupie LPD różnica pomiędzy średnim TSF na początku badania i po 4 mies. była istotna statystycznie, p-wartość <0,05

3.11.3. Parametry biochemiczne

W badaniu *Garneata 2016* w grupie VLPD+KA odnotowano statystycznie istotnie niższe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi niż w grupie LPD, co świadczy o korzystnym wpływie opiniowanej technologii medycznej.

Stężenie mocznika w surowicy krwi we wszystkich badaniach włączonych do analizy w obydwu porównywanych grupach przewyższało normę, jednak wśród chorych stosujących VLPD+KA stężenie to było statystycznie istotnie niższe niż u chorych w grupie LPD, co świadczy o korzystnym wpływie terapii z zastosowaniem preparatu Ketosteril®.

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* zachowanie równowagi kwasowo-zasadowej było utrudnione w grupie stosującej VLPD+KA. Stężenie wodorowęglanów w zaplanowanym okresie obserwacji przekroczyło normę w tej grupie, podczas gdy u chorych stosujących LPD pozostało w granicach normy. Różnica była statystycznie istotna. Z kolei w badaniu *Feiten 2005* zmiana stężenia wodorowęglanów po 4 miesiącach obserwacji była istotna statystycznie na korzyść VLPD+KA, przy czym wśród chorych w tym badaniu norma dla wodorowęglanów była przekroczona w obydwu grupach już na początku badania. Wyniki pomiędzy badaniami nie są więc spójne.

⁴⁷ ang. *lean body mass*

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* w grupach VLPD+KA obserwowano znaczący wzrost stężenia wapnia w surowicy. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami, które mogą świadczyć o korzystnym wpływie opiniowanej technologii medycznej (ponieważ wartości stężeń u tych chorych były bliższe normy). Należy mieć jednak na uwadze, że stężenie wapnia było znacznie poniżej granicy normy. W badaniu *Feiten 2005* rejestrowano stężenie wapnia zjonizowanego, w obydwu grupach stężenie to mieściło się w granicach normy przed rozpoczęciem badania i pozostało bez większych zmian po okresie leczenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyniki badań włączonych do analizy nie są więc spójne, chociaż świadczą o braku negatywnego wpływu VLPD+KA na ten parametr.

Stężenie fosforanów w surowicy krwi w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* przed randomizacją były podwyższone, natomiast po zastosowanej terapii w grupie VLPD+KA stężenie to spadło do granic normy, natomiast wśród chorych w grupie LPD pozostało podwyższone. Różnice między grupami były statystycznie istotne na korzyść grupy przyjmującej Ketosteril®. Z kolei u chorych w badaniu *Feiten 2005* stężenie fosforanów w surowicy mieściło się w granicach normy zarówno przed jak i po zastosowanym leczeniu, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W tym przypadku także jest niespójność pomiędzy wynikami włączonych badań. W badaniu *Feiten 2005* różnice istotne statystycznie między grupami obserwowano natomiast w analizie stężenia fosforanów w moczu. W grupie VLPD+KA odnotowano zmniejszone wydalanie fosforu z moczem, co świadczy o korzystnym wpływie leczenia, ponieważ wynik zbliżył się do granic normy.

Z kolei stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych znacząco obniżyło się w grupie VLPD+KA i po okresie obserwacji stężenia te różniły się istotnie statystycznie między grupami. Różnice te świadczą na korzyść opiniowanej technologii.

U chorych będących w zaawansowanych stadiach PChN stężenie CRP jest zazwyczaj podwyższone, a im większe stężenie tego białka tym większe ryzyko powikłań. W badaniu *Garneata 2016* u wszystkich chorych stężenie CRP już na początku badania przekraczało normę, a w grupie LPD w trakcie trwania badania znacznie wzrosło względem wartości początkowych. Ostatecznie po 15 miesiącach obserwacji różnice między grupami były statystycznie istotne, na korzyść VLPD+KA. Dla populacji PP nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki niemal każdego z analizowanych parametrów świadczą o tym, że obniżenie podaży białka nawet do 0,3 g/kg/dobę dzięki zastosowaniu preparatu Ketosteril® nie powoduje pogorszenia parametrów świadczących o niedożywieniu chorego.

Szczegółowe dane wraz z obliczeniami przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28.
Mediany parametrów biochemicznych

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [mg/dl]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	6,5 (6,5; 6,6)	104	6,3 (6,2; 6,3)	103	0,20 (b/d)	NIE p=0,06
		PP	6,55 (b/d)	104	6,32 (b/d)	103	0,23 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	6,0 (5,8; 6,1)	104	6,3 (6,1; 6,4)	103	-0,30 (b/d)	TAK p=0,01
		PP	5,53 (b/d)	87	6,33 (b/d)	58	-0,80 (b/d)	TAK
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	5,7 (5,4; 6,1)	11	6,3 (6,0; 6,6)	30	-0,60 (b/d)	TAK p=0,04
Stężenie mocznika w surowicy krwi [mg/dl]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	187,0 (164,0; 225,0)	104	213,0 (183,0; 248,0)	103	-26,00 (b/d)	NIE p=0,73
		PP	187,00 (b/d)	104	213,00 (b/d)	103	-26,00 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	122 (114,0; 127,0)	104	226 (191,0; 252,0)	103	-104,0 (b/d)	TAK p<0,01
		PP	119,5 (b/d)	87	182 (b/d)	58	-62,50 (b/d)	TAK
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	212,4 (179,7; 245,1)	11	283,8 (267,1; 300,6)	30	-71,40 (b/d)	TAK p<0,01
Stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi [mEq/l]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	16,7 (15,8; 17,6)	104	16,8 (15,9; 17,8)	103	-0,10 (b/d)	NIE p=0,98
		PP	16,7 (b/d)	104	16,8	103	-0,10 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	22,9 (21,7; 24,1)	104	16,2 (15,4; 16,9)	103	6,70 (b/d)	TAK p<0,01
		PP	23,9 (b/d)	87	17,35 (b/d)	58	6,55 (b/d)	TAK

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	15,1 (13,5; 16,8)	11	13,8 (12,9; 14,6)	30	1,30 (b/d)	NIE p=0,1
Stężenie wapnia w surowicy krwi [mg/dl]**								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	3,8 (3,7; 3,9)	104	3,8 (3,7; 4,0)	103	0,00 (b/d)	NIE p=0,61
	15 mies.		4,4 (4,3; 4,5)	104	3,9 (3,7; 3,9)	103	0,50 (b/d)	TAK p<0,01
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	4,2 (4,2; 4,8)	11	3,3 (3,2; 3,5)	30	0,90 (b/d)	TAK p<0,01
Stężenie fosforanów w surowicy krwi [mg/dl]#								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	5,9 (5,3; 6,2)	104	5,8 (5,2; 6,1)	103	0,10 (b/d)	NIE p=0,68
	15 mies.		4,4 (4,3; 4,5)	104	6,2 (5,8; 6,5)	103	1,80 (b/d)	TAK p<0,01
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	5,5 (4,8; 6,1)	11	8,3 (7,8; 8,9)	30	-2,80 (b/d)	TAK p<0,01
Stężenie CRP [mg/l]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	4,6 (4,1; 5,1)	104	4,4 (3,9; 4,8)	103	0,20 (b/d)	NIE p=0,45
		PP	4,6 (b/d)	104	4,4 (b/d)	103	0,20 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	4,8 (4,3; 5,4)	104	6,4 (5,7; 7,0)	103	-1,60 (b/d)	TAK p<0,01
		PP	4,1 (b/d)	87	5,1 (b/d)	58	-1,00 (b/d)	NIE
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	10 (8,2; 11,8)	11	7,5 (6,2; 8,8)	30	2,50 (b/d)	TAK p=0,03
Stężenie albumin w surowicy krwi [g/dl]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	4,1 (4,1; 4,2)	104	4,1 (4,1; 4,2)	103	0,00 (b/d)	NIE p=0,51
		PP	4,16 (b/d)	104	4,17 (b/d)	103	-0,01 (b/d)	NIE
	15 mies.	ITT	4,1 (4,0; 4,1)	104	4,1 (4,1; 4,2)	103	0,00 (b/d)	NIE p=0,65
		PP	4,12 (b/d)	87	4,16 (b/d)	58	-0,04 (b/d)	NIE
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	3,9 (3,9; 4,0)	11	4,1 (4,0; 4,2)	30	-0,20 (b/d)	NIE p=0,17

Publikacja	OBS	Populacja	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	225,5 (218,0; 232,0)	104	217,0 (214,0; 222,0)	103	8,50 (b/d)	NIE p=0,06
	15 mies.		198,4 (190,8; 206,0)	104	197,7 (192,0; 203,4)	103	0,70 (b/d)	NIE p=0,87
Stężenie potasu w surowicy krwi [mEq/l]								
Garneata 2016	Początek badania	ITT	4,7 (4,4; 5,0)	104	4,2 (4,1; 4,4)	103	0,50 (b/d)	TAK p=0,001
		PP	4,79 (b/d)	104	4,28 (b/d)	103	0,51 (b/d)	TAK
	15 mies.	ITT	4,9 (4,7; 5,0)	104	4,6 (4,5; 4,7)	103	0,30 (b/d)	NIE p=0,12
		PP	4,88 (b/d)	87	4,61 (b/d)	58	0,27 (b/d)	NIE
	15 mies.**	Chorzy, którzy rozpoczęli RRT	5,0 (4,7; 5,4)	11	5,3 (5,1; 5,5)	30	0,30 (b/d)	NIE p=0,17
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*p-wartość/istotność statystyczna podana przez autorów publikacji

**założono, że okres obserwacji wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki

***podano także wartości stężenia wapnia w surowicy krwi dla populacji PP, wyniosły one na początku badania 3,86 i 3,87, a po 15 miesiącach 4,52 mg/dl oraz 3,94 mg/dl, odpowiednio w grupach VLPD+KA i LPD, nie podano jednak informacji o istotności statystycznej dla różnic między grupami

#podano także wartości stężenia fosforanów w surowicy krwi dla populacji PP, wyniosły one na początku badania 6,10 i 6,15, a po 15 miesiącach 4,49 mg/dl oraz 5,80 mg/dl, odpowiednio w grupach VLPD+KA i LPD, nie podano jednak informacji o istotności statystycznej dla różnic między grupami

Tabela 13.
Średnie parametrów biochemicznych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Stężenie limfocytów [x10³/μl]							
Mircescu 2007	Początek badania	2,133 (0,458)	26	2,054 (0,367)	19	0,08 (-0,16; 0,32)	NIE
	11 mies.	2,076 (0,500)	26	1,965 (0,412)	19	0,11 (-0,16; 0,38)	NIE
Stężenie mocznika w surowicy krwi [mg/dl]							
Mircescu 2007	Początek badania	157,0 (33,0)	26	135,0 (24,0)	19	22,00 (5,35; 38,65)	TAK
	11 mies.	121,0 (28,0)**	26	144,0 (26,0)	19	-23,00 (-38,89; -7,11)	TAK

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Feiten 2005	Początek badania	61,4 (12,8)	12	61,7 (23,8)	12	-0,30 (-15,59; 14,99)	NIE p=0,96
	4 mies.	43,6 (14,9)**	12	56,8 (18,2)	12	-13,20 (-26,51; 0,11)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-38,0 (27,9)	12	-10,0 (27,2)	12	-28,00 (-50,05; -5,95)	TAK p=0,02
Stężenie kreatyniny w surowicy krwi [mg/dl]							
Mircescu 2007	Początek badania	4,1 (1,3)	26	3,9 (1,4)	19	0,20 (-0,60; 1,00)	NIE
	11 mies.	4,8 (1,5)	26	5,0 (1,7)***	19	-0,20 (-1,16; 0,76)	NIE
Feiten 2005	Początek badania	4,6 (1,6)	12	4,9 (1,8)	12	-0,30 (-1,66; 1,06)	NIE p=0,63
	4 mies.	4,6 (1,8)	12	4,9 (1,5)	12	-0,30 (-1,63; 1,03)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,05 (0,8)	12	0,0 (0,8)	12	-0,05 (-0,69; 0,59)	NIE p=0,88
Klirens kreatyniny [ml/min]							
Feiten 2005	Początek badania	16,7 (5,3)	12	17,8 (2,9)	12	-1,10 (-4,52; 2,32)	NIE p=0,51
	4 mies.	15,8 (6,4)	12	16,1 (3,6)	12	-0,30 (-4,45; 3,85)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,83 (3,5)	12	-1,8 (2,9)	12	0,97 (-1,60; 3,54)	NIE p=0,46
Stężenie glukozy [mg/dl]							
Feiten 2005	Początek badania	97,0 (13,2)	12	96,0 (13,4)	12	1,00 (-9,64; 11,64)	NIE
	4 mies.	91,0 (16,2)	12	94,0 (13,1)	12	-3,00 (-14,79; 8,79)	NIE
Stężenie wodorowęglanów w surowicy krwi [mEq/l]							
Mircescu 2007	Początek badania	18,1 (1,5)	26	18,3 (1,3)	26	-0,20 (-0,96; 0,56)	NIE
	11 mies.	23,4 (2,1)**	26	17,6 (1,9)	19	5,80 (4,62; 6,98)	TAK
Feiten 2005	Początek badania	25,9 (2,7)	10	23,3 (4,0)	11	2,60 (-0,30; 5,50)	NIE
	4 mies.	24,8 (4,0)	10	25,0 (4,3)	11	-20 (-3,75; 3,35)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-1,14 (3,8)	10	2,5 (2,9)	11	-3,64 (-6,55; -0,73)	TAK p=0,03
Stężenie wapnia w surowicy krwi [mg/dl]							
Mircescu 2007	Początek badania	4,0 (0,6)	26	4,1 (0,9)	19	-0,10 (-0,57; 0,37)	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	11 mies.	4,4 (0,7)**	26	3,9 (0,5)	19	0,50 (0,15; 0,85)	TAK
Stężenie wapnia zjonizowanego [mmol/l]							
Feiten 2005	Początek badania	1,21 (0,15)	11	1,31 (0,05)	12	-0,10 (-0,19; -0,01)	TAK
	4 mies.	1,22 (0,17)	11	1,26 (0,07)	12	-0,04 (-0,15; 0,07)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	0,006 (0,1)	11	-0,04 (0,1)	12	0,05 (-0,04; 0,13)	NIE p=0,30
Stężenie fosforanów w surowicy krwi [mg/dl]							
Mircescu 2007	Początek badania	5,9 (2,1)	26	5,7 (2,3)	19	0,20 (-1,11; 1,51)	NIE
	11 mies.	4,5 (1,7)**	26	6,0 (1,9)	19	-1,50 (-2,58; -0,42)	TAK
Feiten 2005	Początek badania	4,6 (0,5)	11	4,6 (0,9)	12	0,00 (-0,59; 0,59)	NIE
	4 mies.	4,0 (1,1)	11	4,6 (1,4)	12	-0,60 (-1,62; 0,42)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,65 (1,1)	11	-0,03 (0,9)	12	-0,62 (-1,45; 0,21)	NIE p=0,15
Stężenie fosforanów w moczu [mg/dobę]							
Feiten 2005	Początek badania	473,0 (164,0)	11	442,0 (117,0)	11	31,00 (-88,05; 150,05)	NIE
	4 mies.	240,0 (124,0)**	11	440,0 (124,0)	11	-200,00 (-303,63; -96,37)	TAK
	Zmiana po 4 mies.	-233,0 (138,0)	11	-1,9 (55,3)	11	-231,10 (-318,96; -143,24)	TAK p<0,01
Stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych [mg²/dl²]							
Mircescu 2007	Początek badania	47,2 (4,3)	26	46,7 (4,4)	19	0,50 (-2,08; 3,08)	NIE
	11 mies.	39,6 (3,1)**	26	46,8 (4,8)	19	-7,20 (-9,67; -4,73)	TAK
Aktywność ALP [j/l]							
Mircescu 2007	Początek badania	146,6 (17,8)	26	155,2 (28,6)	19	-8,60 (-23,17; 5,97)	NIE
	11 mies.	151,1 (22,1)	26	159,7 (31,1)	19	-8,60 (-24,96; 7,76)	NIE
Stężenie albumin w surowicy krwi [g/dl]							
Mircescu 2007	Początek badania	3,9 (0,3)	26	4,1 (0,4)	19	-0,20 (-0,41; 0,01)	NIE
	11 mies.	4,2 (0,6)	26	4,0 (0,5)	19	0,20 (-0,12; 0,52)	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	4,1 (0,4)	11	4,3 (0,3)	10	-0,20 (-0,50; 0,10)	NIE
	4 mies.	4,1 (0,45)	11	4,3 (0,4)	10	-0,20 (-0,56; 0,16)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,05 (0,3)	11	-0,01 (0,4)	10	-0,04 (-0,34; 0,26)	NIE p=0,76
Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	205,3 (41,6)	26	212,4 (23,1)	19	-7,10 (-26,17; 11,97)	NIE
	11 mies.	197,1 (33,6)	26	206,5 (31,4)	19	-9,40 (-28,53; 9,73)	NIE
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	198,0 (42,7)	12	192,0 (54,4)	12	6,00 (-33,13; 45,13)	NIE
	4 mies.	205,0 (64,9)	12	205,0 (45,4)	12	0,00 (-44,81; 44,81)	NIE
Stężenie triglicerydów [mg/dl]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	137,0 (59,2)	12	173,0 (88,6)	12	-36,00 (-96,29; 24,29)	NIE
	4 mies.	163,0 (68,8)	12	177,0 (105,3)	12	-14,00 (-85,17; 57,17)	NIE
Stężenie PTH [pg/ml][#]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	374,0 (222,0)	10	241,0 (138,0)	12	133,00 (-25,20; 291,20)	NIE
	4 mies.	433,0 (441,0)	10	494,0 (390,0) ^{***}	12	-61,00 (-412,28; 290,28)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	59,6 (319,0)	10	303,0 (294,0)	12	-243,40 (-501,78; 14,98)	NIE p=0,10
GRADE: jakość danych – wysoka lub niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano, iż w grupie VLPD+KA różnica pomiędzy wartościami na początku badania i po 4 mies. była istotna statystycznie

***w publikacji podano, iż w grupie LPD różnica pomiędzy wartościami na początku badania i po 4 mies. była istotna statystycznie

[#]w grupie LPD występowała negatywna korelacja pomiędzy zmianą stężenia PTH i zmianą stężenia wapnia zjonizowanego ($r=-0,75$; $p=0,02$) oraz pozytywna korelacja pomiędzy zmianą stężenia PTH i zmianą stężenia fosforanów w surowicy krwi ($r=0,71$; $p=0,03$). W grupie VLPD+KA nie zaobserwowano podobnych korelacji

W badaniu *Feiten 2005* zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami VLPD+KA i LPD w odsetkach chorych, u których wystąpiła redukcja stężenia mocznika, wapnia zjonizowanego we krwi, fosforanów w moczu oraz stężenia PTH. Wszystkie zaobserwowane różnice świadczą na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania zmiany wartości parametrów biochemicznych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Redukcja stężenia mocznika w surowicy krwi									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	11 (91,7)	12	6 (50,0)	12	11,00 (1,06; 114,09)	0,42 (0,09; 0,74)	3 (2; 12)	TAK p<0,07
Redukcja stężenia fosforanów w moczu									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	12 (100,0)	12	5 (45,5)	11	29,55 (1,40; 621,53)	0,55 (0,24; 0,85)	2 (2; 5)	TAK p=0,01
Wzrost stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	6 (54,5)	11	2 (16,7)	12	6,00 (0,87; 41,21)	0,38 (0,02; 0,74)	3 (2; 50)	TAK p=0,89
Redukcja stężenia PTH									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	7 (70,0)	10	2 (16,7)	12	11,67 (1,53; 89,12)	0,53 (0,18; 0,89)	2 (2; 6)	TAK p<0,03
Wzrost stężenia PTH									
<i>Feiten 2005</i>	4 mies.	3 (30,0)	10	10 (83,0)	12	0,09 (0,01; 0,65)	-0,53 (-0,89; -0,18)	2 (2; 6)	TAK p<0,03
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka									

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.11.4. Zdarzenia niepożądane

Suplementacja ketoanalogami aminokwasów w badaniach *Garneata 2016* oraz *Mircescu 2007* była dobrze tolerowana, nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. W badaniu *Mircescu 2007* wskazano również na brak znaczących zmian w parametrach bezpieczeństwa, takich jak liczba krwinek, stężenie potasu, poziom enzymów wątrobowych i bilirubiny.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 30.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	0 (0,0)	104	0 (0,0)	103	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>Mircescu 2007</i>	11 mies.	0 (0,0)	27	0 (0,0)	26	n/o	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.11.5. Zgony

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* nie odnotowano zgonów.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 19.
Częstość występowania zgonów

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgony									
<i>Garneata 2016</i>	15 mies.	0 (0,0)	104	0 (0,0)	103	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>Mircescu 2007</i>	11 mies.	0 (0,0)	27	0 (0,0)	26	n/o	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.12. Ocena skuteczności LPD+KA vs LPD

Skuteczność stosowania LPD+KA w porównaniu do LPD w populacji chorych z PChN w 3b. lub 4. stadium, została oceniona na podstawie badania *Milovanova 2018*.

Okres obserwacji wyniósł 14 miesięcy. Do grupy badanej zrandomizowano 42 chorych, a do grupy kontrolnej 37 chorych.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ ocena funkcji nerek;
- ⊕ ocena gospodarki wapniowo-fosforowej;
- ⊕ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Ocena funkcji nerek

W badaniu *Milovanova 2018* analizowano średnie wartości parametru określającego funkcjonowanie nerek (eGFR). Wyniki po 14 miesiącach wskazują na różnicę istotną statystycznie świadczącą o korzystnym wpływie diety LPD+KA względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Średnie parametrów określających funkcjonowanie nerek

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
eGFR [ml/min]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	34,76 (8,01)	42	34,01 (8,76)	37	0,75 (-2,97; 4,47)	NIE
	14 mies.	31,37 (8,09)	42	26,23 (7,78)	37	5,14 (1,64; 8,64)	TAK
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

3.12.2. Ocena gospodarki wapniowo-fosforowej

W badaniu *Milovanova 2018* oceniano również stosowanie leków związanych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforowej, tj. związki wiążące fosfor oraz witaminę D. W grupie kontrolnej u większego odsetka chorych stosowano ww. leki. W przypadku związków wiążących fosfor, różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 32.
Częstość stosowania leków związanych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforowej

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania związków wiążących fosfor									
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	7 (16,2)	42	6 (16,4)	37	1,03 (0,31; 3,41)	0,00 (-0,16; 0,17)	n/d	NIE
	14 mies.	9 (21,4)	42	16 (43,2)	37	0,36 (0,13; 0,96)	-0,22 (-0,42; -0,02)	5 (3; 50)	TAK

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania suplementacji witaminą D									
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	10 (23,8)	42	9 (24,3)	37	0,97 (0,35; 2,73)	-0,01 (-0,19; 0,18)	n/d	NIE
	14 mies.	13 (30,9)	42	16 (43,2)	37	0,59 (0,23; 1,48)	-0,12 (-0,34; 0,09)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka									

3.12.3. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W badaniu *Milovanova 2018* oceniano parametry związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Oceniano wartości centralnego ciśnienia tętniczego, wskaźnik wzmocnienia oraz wskaźnik masy lewej komory serca przed randomizacją oraz po 14 miesiącach. Na koniec badania odnotowano znamienne statystycznie wyższe wartości w grupie kontrolnej niż w grupie badanej w odniesieniu do wszystkich ww. parametrów, co świadczy o różnicy na korzyść ocenianej interwencji.

W odniesieniu do wartości referencyjnych podanych przez autorów publikacji, wskaźnik masy lewej komory wskazuje, iż średnia wartość wzrastała w czasie, przekraczając wartości referencyjne (autorzy publikacji wskazali, iż u kobiet jest to 95 g/m², a u mężczyzn 115 g/m²).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabelach.

Tabela 33.
Ocena parametrów ryzyka sercowo-naczyniowego

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Centralne ciśnienie tętnicze krwi [mmHg]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	115,0 (109,5; 130,0)	42	113,0 (107,0; 129,5)	37	2,0 (b/d)	NIE p=0,632
	14 mies.	118,0 (115,0; 133,3)	42	131,0 (117,5; 146,5)	37	-13,0 (b/d)	TAK p=0,039
Wskaźnik wzmocnienia [%]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	19,7 (16,0; 25,0)	42	19,4 (15,4; 25,0)	37	0,3 (b/d)	NIE p=0,734
	14 mies.	21,2 (17,5; 27,0)	42	29,9 (19,5; 36,9)	37	-8,7 (b/d)	TAK p=0,034

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Wskaźnik masy lewej komory serca (LVMMI) [g/m²]**							
Milovanova 2018	Początek badania	109 (100; 116)	42	111 (95; 119)	37	-2 (b/d)	NIE p=0,590
	14 mies.	111 (102; 117,5)	42	116 (100; 124)	37	-5 (b/d)	TAK p=0,023
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość/istotność statystyczna podana przez autorów publikacji

**w publikacji w miejscu przedstawiania wyników wskazano błędne jednostki [kg/m²]

Ocena wskaźnika zwapnienia zastawki serca wykazała zbliżone wyniki w porównywanych grupach, z wyjątkiem częstości uzyskania wyniku 0 pkt. różnica była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej (11,9% vs 0,0%). Częstość występowania przerostu lewej komory serca była zbliżona w obu grupach zarówno przed randomizacją, jak i po 14 miesiącach badania.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 34.

Ocena wskaźnika zwapnienia zastawki serca oraz częstość występowania przerostu lewej komory serca

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik zwapnienia zastawki serca – wynik 0 pkt.									
Milovanova 2018	Początek badania	7 (16,6)	42	5 (13,5)	37	1,28 (0,37; 4,44)	0,03 (-0,13; 0,19)	n/d	NIE
	14 mies.	5 (11,9)	42	0 (0,0)	37	7,26 (1,20; 44,08)	0,12 (0,01; 0,23)	9 (5; 100)	TAK
Wskaźnik zwapnienia zastawki serca – wynik 0,5-1 pkt.									
Milovanova 2018	Początek badania	31 (73,8)	42	29 (78,3)	37	0,78 (0,27; 2,20)	-0,05 (-0,23; 0,14)	n/d	NIE
	14 mies.	31 (73,8)	42	31 (83,7)	37	0,55 (0,18; 1,66)	-0,10 (-0,28; 0,08)	n/d	NIE
Wskaźnik zwapnienia zastawki serca – wynik >1,5 pkt.									
Milovanova 2018	Początek badania	4 (9,5)	42	3 (8,1)	37	1,19 (0,25; 5,72)	0,01 (-0,11; 0,14)	n/d	NIE
	14 mies.	6 (14,3)	42	6 (16,2)	37	0,86 (0,25; 2,94)	-0,02 (-0,18; 0,14)	n/d	NIE
Przerost lewej komory serca									
Milovanova 2018	Początek badania	23 (54,8)	42	21 (56,8)	37	0,92 (0,38; 2,25)	-0,02 (-0,24; 0,20)	n/d	NIE

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	14 mies.	26 (61,9)	42	30 (81,1)	37	0,38 (0,14; 1,06)	-0,19 (-0,39; 0,002)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka									

Częstość stosowania leków hipotensyjnych była istotnie statystycznie wyższa w grupie LPD w porównaniu z grupą LPD+KA.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość stosowania leków hipotensyjnych

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania leków hipotensyjnych									
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	35 (83,3)	42	31 (84,1)	37	0,97 (0,29; 3,19)	-0,00 (-0,17; 0,16)	n/d	NIE
	14 mies.	37 (88,0)	42	37 (100,0)	37	0,09 (0,00; 1,70)	-0,12 (-0,23; -0,01)	9 (5; 100)	TAK*
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka									

*autorzy publikacji wskazali na brak istotności statycznej (p-wartość=0,051)

3.13. Ocena bezpieczeństwa LPD+KA względem LPD

Profil bezpieczeństwa stosowania LPD+KA w porównaniu do LPD w populacji chorych z PChN w 3b. lub 4. stadium, została oceniona na podstawie badania *Milovanova 2018*.

Okres obserwacji wynosił 14 miesięcy. Do grupy badanej zrandomizowano 42 chorych, a do grupy kontrolnej 37 chorych.

Oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena parametrów antropometrycznych;
- ⊗ ocena parametrów biochemicznych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.13.1. Ocena parametrów antropometrycznych

W badaniu *Milovanova 2018* analizie poddano parametry antropometryczne, tj. wskaźnik BMI oraz zawartość masy mięśniowej. W grupie LPD+KA parametry te utrzymywały się na podobnym poziomie w czasie 14 miesięcy trwania badania. Natomiast w grupie kontrolnej wskaźnik BMI oraz zawartość masy mięśniowej uległ znaczącej redukcji. Różnice między grupami po 14 miesiącach badania były istotne statystycznie, na korzyść interwencji badanej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Mediany wartości parametrów antropometrycznych

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
BMI [kg/m²]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	24,4 (23,2; 29,1)	42	25,0 (23,9; 30,1)	37	-0,6 (b/d)	NIE p=0,765
	14 mies.	24,2 (23,0; 30,4)	42	19,6 (19,1; 22,9)	37	4,6 (b/d)	TAK p=0,046
Zawartość masy mięśniowej [%] – kobiety							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	27,2 (25,1; 29,4)	42	26,9 (24,9; 29,7)	37	0,3 (b/d)	NIE p=0,792
	14 mies.	26,9 (24,8; 29,2)	42	20,1 (19,6; 24,6)	37	6,8 (b/d)	TAK p=0,044
Zawartość masy mięśniowej [%] – mężczyźni							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	35,1 (33,4; 38,9)	42	35,4 (33,5; 39,1)	37	-0,3 (b/d)	NIE p=0,821
	14 mies.	35,4 (33,4; 39,0)	42	28,33 (22,05; 37,75)	37	7,07 (b/d)	TAK p=0,027
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.13.2. Ocena parametrów biochemicznych

Spośród szeregu ocenianych parametrów biochemicznych, w przypadku prawie wszystkich, stwierdzono znamienne statystycznie różnice między grupą LPD+KA a grupą LPD po 14 miesiącach trwania badania. W grupie badanej raportowano istotnie statystycznie niższe stężenie fosforanów, PTH, mocznika, CRP i czynnika wzrostu fibroblastów, a także znamienne statystycznie wyższe stężenie wapnia całkowitego, białka, transferyny, wodorowęglanów oraz białka Klotho.

Jedynie w ocenie stężenia albumin, trójglicerydów i kwasu moczowego nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Uwzględniając wartości referencyjne poszczególnych parametrów, stwierdzono, iż w obu grupach stężenie PTH, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów, CRP oraz FGF-23 przekraczały wartości z zakresu normy. Istotnym jest, iż w grupie kontrolnej, gdzie nie zastosowano KA, zmiany większości z tych parametrów (z wyjątkiem stężenia wodorowęglanów) były znacząco wyższe (w większym stopniu odbiegały od wartości referencyjnych). Co więcej stężenie wapnia całkowitego przekroczyło dolną granicę normy wyłącznie w grupie kontrolnej (w grupie badanej wynik zawierał się w granicach normy). Uzyskane wyniki dla większości analizowanych parametrów wskazują na znamieną różnicę na korzyść ocenianej interwencji.

Szczegółowe dane nt. wartości referencyjnych wskazano w rozdziale 3.8.2.

W publikacji *Milovanova 2018* autorzy analizowali również czynniki zakłócające mogące wpływać na stężenie białka Klotho w surowicy. Na podstawie analizy współczynnika korelacji rang Spearmana określono korelację takich parametrów jak: eGFR ($r=0,595$, p -wartość $<0,01$), centralne ciśnienie tętnicze krwi ($r=-0,536$, p -wartość $<0,01$), stężenie hemoglobiny ($r=0,612$, p -wartość $<0,01$), odczyn Biernackiego (OB) ($r=0,454$, p -wartość $<0,01$), a także diety LPD stosowanej wraz z ketoanalogami ($r=0,547$, p -wartość $<0,01$).

W ocenie stężenia FGF-23 wykazano korelację następujących czynników: eGFR ($r=0,-0,516$, p -wartość $<0,05$), stężenie białka Klotho ($r=0,-0,713$, p -wartość $<0,01$), stężenie fosforu ($r=0,697$, p -wartość $<0,01$), stężenie PTH ($r=0,475$, p -wartość $<0,05$) oraz dieta LPD+KA ($r=0,-0,496$, p -wartość $<0,05$).

Pomimo zaobserwowania powyższych korelacji, również wpływ stosowanego leczenia LPD+KA był istotny statystycznie, w szczególności na białko Klotho. Ponadto po 14 miesiącach badania wszystkie czynniki wskazane powyżej jako zakłócające uległy znacznej poprawie w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

Szczegółowe dane wraz z obliczeniami przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18.
Mediany parametrów biochemicznych krwi

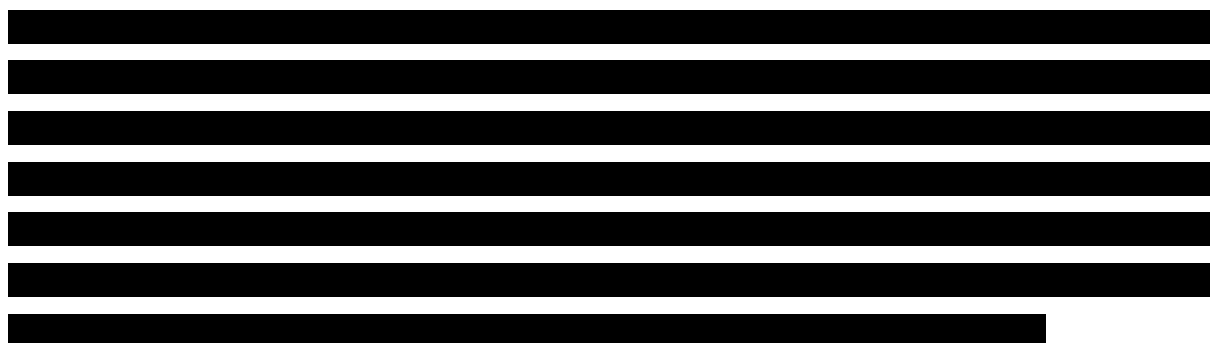
Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Stężenie fosforanów w surowicy krwi [mmol/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	1,41 (1,21; 1,55)	42	1,39 (1,2; 1,58)	37	0,02 (b/d)	NIE p=0,824
	14 mies.	1,24 (1,22; 1,57)	42	1,55 (1,39; 1,87)	37	-0,31 (b/d)	TAK p=0,037
Stężenie wapnia całkowitego [mmol/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	2,27 (2,19; 2,37)	42	2,29 (2,21; 2,36)	37	-0,02 (b/d)	NIE p=0,713
	14 mies.	2,42 (2,28; 2,51)	42	2,12 (1,9; 2,42)	37	0,30 (b/d)	TAK p=0,041
Stężenie albumin [g/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	38,48 (36,7; 44,3)	42	39,43 (36,9; 45,2)	37	-0,95 (b/d)	NIE p=0,811
	14 mies.	37,97 (36,4; 40,8)	42	36,10 (35,9; 39,2)	37	1,87 (b/d)	NIE p=0,482
Całkowite stężenie białka [g/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	76,6 (74,9; 83,4)	42	77,3 (75,6; 84,1)	37	-0,7 (b/d)	NIE p=0,893
	14 mies.	76,2 (73,0; 83,1)	42	66,8 (63,8; 77,8)	37	9,4 (b/d)	TAK p=0,039
Stężenie trójglicerydów [mmol/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	1,11 (1,00; 2,10)	42	1,2 (1,02; 2,00)	37	-0,09 (b/d)	NIE p=0,146
	14 mies.	1,15 (1,14; 2,00)	42	1,0 (1,0; 1,67)	37	0,15 (b/d)	NIE p=0,060
Stężenie transferryny [g/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	2,91 (2,10; 3,61)	42	3,00 (2,7; 3,6)	37	-0,09 (b/d)	NIE p=0,881
	14 mies.	2,7 (2,4; 3,40)	42	2,1 (1,9; 2,5)	37	0,6 (b/d)	TAK p=0,048
Stężenie PTH [pg/ml]							
Milovanova 2018	Początek badania	67,0 (45,0; 115,6)	42	69,5 (55,5; 127,6)	37	-2,5 (b/d)	NIE p=0,631
	14 mies.	75,0 (59,6; 132,4)	42	119,0 (72,0; 295,0)	37	-44,0 (b/d)	TAK p=0,032
Stężenie mocznika w surowicy krwi [mmol/l]							
Milovanova 2018	Początek badania	7,8 (7,2; 8,6)	42	8,1 (7,4; 8,8)	37	-0,3 (b/d)	NIE p=0,893
	14 mies.	8,3 (7,6; 9,1)	42	12,6 (9,6; 14,4)	37	-4,3 (b/d)	TAK p=0,027

Publikacja	OBS	LPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi [μmol]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	435 (397; 481)	42	450 (399; 479)	37	-15 (b/d)	NIE p=0,784
	14 mies.	433 (375; 451)	42	462 (420; 489)	37	-29 (b/d)	NIE p=0,074
Standardowe stężenie wodorowęglanu w surowicy [mmol/l]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	23,1 (19,0; 26,0)	42	24,0 (20,0; 25,8)	37	-0,9 (b/d)	NIE p=0,713
	14 mies.	24,4 (20,1; 25,9)	42	19,5 (18,5; 23,4)	37	4,9 (b/d)	TAK p=0,029
Stężenie CRP [mg/l]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	4,1 (3,6; 5,0)	42	4,0 (3,8; 5,1)	37	0,1 (b/d)	NIE p=0,484
	14 mies.	4,3 (3,8; 5,3)	42	6,2 (5,8; 7,1)	37	-1,9 (b/d)	TAK p=0,018
Stężenie czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) [pg/ml]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	97,0 (67,0; 360,5)	42	85,9 (59,0; 337,5)	37	11,1 (b/d)	NIE p=0,648
	14 mies.	110,3 (78,4; 478,5)	42	353,0 (110,0; 792,9)	37	-242,7 (b/d)	TAK p=0,029
Stężenie białka Klotho [pg/ml]							
<i>Milovanova 2018</i>	Początek badania	429,9 (368,5; 517,1)	42	433,2 (373,2; 534,2)	37	-3,3 (b/d)	NIE p=0,814
	14 mies.	418,1 (351,3; 498,2)	42	221,7 (198,4; 316,7)	37	196,4 (b/d)	TAK p=0,037
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

3.14. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

3.14.1. PSUR



[Redacted text block]

3.14.2. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności przedstawione w ChPL Ketosteril®

W niniejszym rozdziale przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w ChPL Ketosteril® [44]. Należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi, a także zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii.

Produktu leczniczego Ketosteril® nie należy stosować w przypadku chorych z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, hiperkalcemią lub zaburzeniami metabolizmu aminokwasów.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u dzieci.

W przypadku dziedzicznej fenyloketonurii należy uwzględnić zawartość fenyloalaniny w produkcie leczniczym Ketosteril®. Należy kontrolować stężenie fosforanów w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ketosteril® z wodorotlenkiem glinu.

3.14.3. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych w ChPL Ketosteril®

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Ketosteril® określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 100\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Jedynym wymienionym w *ChPL Ketosteril*® [44] działaniem niepożądanym jest występująca bardzo rzadko hiperkalcemia (zaburzenia metabolizmu i odżywiania).

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki witaminy D. Jeżeli hiperkalcemia utrzymuje się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Ketosteril® oraz wszystkich innych źródeł wapnia.

3.15. Stosowanie się do zaleceń terapeutycznych

W badaniu *Garneata 2016* chorzy przyporządkowani do grupy VLPD+KA byli zobligowani do stosowania wegetariańskiej bardzo niskobiałkowej diety (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę). Z kolei w grupie kontrolnej wymagano od chorych przestrzegania konwencjonalnej diety niskobiałkowej (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) zawierającej wysoko wartościowe białka. Dopuszczano odstępstwo od zaleceń dietetycznych (białko i kcal) na poziomie 10%.

Zanotowano, że poziom zastosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych, zarówno pod względem spożycia białka, jak i podaży energii w obu badanych grupach był bardzo dobry.

Wyniki te jednoznacznie wskazują na to, że dieta o bardzo niskiej podaży białka (nawet 0,3 g/kg/dobę) jest możliwa do osiągnięcia i utrzymania.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.
Mediany wartości spożycia białka i podaży energii

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Spożycie białka [g/kg/dobę]							
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	0,61 (0,58; 0,62)	104	0,60 (0,58; 0,61)	103	0,01 (b/d)	NIE p=0,84
	15 mies.	0,29 (0,29; 0,31)	104	0,58 (0,57; 0,59)**	103	-0,29 (b/d)	TAK p<0,01
Podaż energii [kcal/kg/dobę]							

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		Różnica median (95% CI)	IS*
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
<i>Garneata 2016</i>	Początek badania	31,0 (30,2; 31,6)	104	30,5 (30,0; 31,0)	103	0,50 (b/d)	NIE p=0,26
	15 mies.	30,5 (29,5; 31,5)	104	30,2 (29,8; 30,8)	103	0,30 (b/d)	NIE p=0,99
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w innym miejscu publikacji zamieszczono inne wartości spożycia białka w trakcie trwania badania, spożycie białka w 15. miesiącu wyniosło 0,59 g/kg/dobę – wyjaśnienie rozbieżności jest utrudnione

W badaniu *Mircescu 2007* zalecenia dietetyczne były analogiczne jak w badaniu *Garneata 2016*. Ocena podaży białka na początku badania została jednak wykonana już po rozpoczęciu stosowania docelowych diet przez obydwie grupy, czyli 0,3 g/kg/dobę oraz 0,6 g/kg/dobę odpowiednio w grupach VLPD+KA i LPD. Zaznaczono, że zastosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych, zarówno w grupie VLPD+KA, jak i w grupie LPD było na dobrym poziomie pod względem spożycia białka, jak i dobowej podaży energii.

Z kolei w badaniu *Feiten 2005* chorym w grupie VLPD+KA zalecono stosowanie wegetariańskiej bardzo niskobiałkowej diety (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę), a w grupie LPD chorym polecono stosować dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg idealnej m.c./dobę), z czego połowa powinna stanowić wysoko wartościowe białko. Wartość energetyczna diet w obu grupach powinna wynosić 30-35 kcal/kg idealnej m.c./dobę.

Ilość przyjmowanego białka szacowana na podstawie ilości generowanego mocznika (nPNA) po 4 miesiącach terapii wynosiła <0,7 w grupie VLPD+KA i >0,8 w grupie LPD. Spożycie białka w grupie VLPD+KA zostało więc znacznie obniżone, a w grupie LPD pozostało na bezpiecznym poziomie.

Zanotowano jednak, odstępstwa od zaleceń dietetycznych wśród chorych w opisywanym badaniu. W momencie rozpoczęcia badania spożycie białka było o ponad 10% wyższe niż zalecane. Po 4 miesiącach niestosowanie się do zaleceń dietetycznych dodatkowo się pogłębiło i w grupie badanej spożywano średnio o 30% więcej białka niż zalecano, a w kontrolnej średnio o 13% więcej. Należy także zaznaczyć, że podaż energii była znacząco niższa od rekomendowanej.

Opisane odstępstwa od zaleceń dietetycznych w badaniu *Feiten 2005* należy mieć na względzie podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 17.
Średnie wartości spożycia białka i podaży energii

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
nPNA [g/kg/dobę]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	0,91 (0,24)	12	0,94 (0,19)	11	-0,03 (-0,21; 0,15)	NIE
	4 mies.	0,66 (0,11)***	12	0,84 (0,12)	11	-0,18 (-0,27; -0,09)	TAK
	Zmiana po 4 mies.	-0,24 (0,2)	12	-0,09 (0,2)	11	-0,15 (-0,31; 0,01)	NIE p=0,07
Spożycie białka [g/kg/dobę]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	0,31 (0,09)	26	0,62 (0,1)	19	-0,31 (-0,37; -0,25)	TAK
	11 mies.	0,32 (0,07)	26	0,59 (0,08)	19	-0,27 (-0,31; -0,23)	TAK
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	0,68 (0,17)	10	0,68 (0,19)	12	0,00 (-0,15; 0,15)	NIE
	4 mies.	0,43 (0,12)**	10	0,69 (0,18)	12	-0,26 (-0,39; -0,13)	TAK
	Zmiana po 4 mies.	-0,25 (0,2)	10	0,006 (0,2)	12	-0,26 (-0,42; -0,09)	TAK p=0,01
Podaż energii [kcal/kg/dobę]							
<i>Mircescu 2007</i>	Początek badania	31,2 (2,3)	26	32,3 (2,1)	19	-1,10 (-2,39; 0,19)	NIE
	11 mies.	31,8 (2,1)	26	31,0 (1,9)	19	0,80 (-0,38; 1,98)	NIE
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	23,6 (6,4)	12	22,9 (7,8)	12	0,70 (-5,01; 6,41)	NIE
	4 mies.	22,9 (7,0)	12	24,0 (6,7)	12	-1,10 (-6,58; 4,38)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-0,68 (8,1)	12	1,08 (6,7)	12	-1,76 (-7,71; 4,19)	NIE p=0,58
GRADE: jakość danych – wysoka lub niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w publikacji podano, iż w grupie VLPD+KA różnica pomiędzy średnim spożyciem białka na początku badania i po 4 mies. była istotna statystycznie, p-wartość <0,05

***w publikacji podano, iż w grupie VLPD+KA różnica pomiędzy średnim nPNA na początku badania i po 4 mies. była istotna statystycznie, p-wartość <0,05

Wraz z rozwojem choroby rośnie stężenie fosforu we krwi, konieczne jest więc jego ograniczone spożycie. Wszyscy chorzy w badaniu *Feiten 2005* przyjmowali mniej fosforu niż wynosi zalecane spożycie w populacji osób zdrowych, jednak w grupie VLPD+KA możliwe było znacznie większe jego obniżenie. Odnotowano statystycznie istotną różnicę w ilości fosforu przyjmowanego przez chorych, a ilość ta była znacząco wyższa w grupie LPD. Spożycie wapnia nie różniło się istotnie statystycznie między grupami, ale także było niższe niż zalecane. Podczas przyjmowania produktu leczniczego Ketosteril® może dojść do hiperkalcemii, dlatego niższe spożycie wapnia jest uzasadnione.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Średnie wartości wapnia i fosforu w diecie

Publikacja	OBS	VLPD+KA		LPD		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wapń w diecie [mg/dobę]							
<i>Feiten 2005**</i>	Początek badania	294,0 (145,0)	10	312,0 (82,0)	12	-18,00 (-119,14; 83,14)	NIE
	4 mies.	237,0 (136,0)	10	270,0 (124,0)	12	-33,00 (142,67; 76,67)	NIE
	Zmiana po 4 mies.	-56,6 (206,0)	10	-42,4 (69,7)	12	-14,20 (-147,83; 119,43)	NIE p=0,83
Fosfor w diecie [mg/dobę]							
<i>Feiten 2005</i>	Początek badania	529,0 (109,0)	10	538,0 (175,0)	12	-9,00 (-128,87; 110,87)	NIE
	4 mies.	373,0 (125,0)***	10	527 (172,0)	12	-154,00 (-278,39; -29,61)	TAK
	Zmiana po 4 mies.	-156,0 (136,0)	10	-10,6 (113,0)	12	-145,40 (-251,20; -39,60)	TAK p=0,01
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*p-wartość podana przez autorów publikacji

**w grupie VLPD+KA średnia dobową dawką wapnia przyjmowanego wraz z pożywieniem oraz przez stosowanie preparatu Ketosteril® wynosiła 294,0 (SD=145,0) mg/dobę na początku badania i 842,0 (SD=163,0) mg/dobę po 4 miesiącach. Różnica pomiędzy początkową dawką wapnia a dawką po 4 mies. 548,0 (SD=236,0) i była istotna statystycznie (p<0,05)

***w grupie VLPD+KA różnica pomiędzy początkową dawką fosforu a dawką w 4 mies. była istotna statystycznie (p<0,05)

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badaniach eksperymentalnych do praktyki klinicznej;
- ⊕ analizowane badania zostały przeprowadzone w trybie otwartym (w przypadku badania *Feiten 2005* nie podano informacji o trybie badania), co wiąże się z możliwością wystąpienia ryzyka potencjalnego błędu systematycznego; należy jednak pamiętać, że zastosowanie skutecznego zaślepienia w przypadku badań porównujących różne diety może być znacznie utrudnione o ile w ogóle możliwe w realizacji;
- ⊕ w żadnym z badań nie przedstawiono opisu metody randomizacji, ani metod zmniejszających nierównomierny rozkład cech między grupami, co wpływa na ocenę jakości publikacji; uwzględniając jednak równomierną liczebność w grupach można przypuszczać, że zastosowano randomizację prostą, nie odnotowano także istotnych zaburzeń rozkładu cech między grupami;
- ⊕ obserwowano nierównomierną utratę chorych w badaniu *Mircescu 2007* prawdopodobnie z powodu bardzo krótkiego okresu wstępnego z LPD przed rozpoczęciem badania, a w przypadku badania *Feiten 2005* nie udokumentowano utraty chorych z badania;
- ⊕ w badaniu *Feiten 2005* i *Milovanova 2018* zastosowano bardzo krótki wstępny okres z LPD (odpowiednio 1 miesiąc i 2 miesiące), a według wytycznych zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii z 2011 r. stwierdzenie, czy chory utrzymuje dietę z ograniczeniem białka możliwe jest nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii;
- ⊕ na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych niemożliwa była ocena jakości życia u chorych;
- ⊕ włączone do analizy badania były badaniami jednośrodkowymi, co może być potencjalną przyczyną błędu systematycznego;
- ⊕ jednym z kryteriów włączenia do badań *Garneata 2016* i *Mirescu 2007* jest wartość eGFR <30 ml/min, co nie odpowiada wartości podanej w *ChPL Ketosteril®* wynoszącej <25 ml/min, należy jednak zaznaczyć, że podana w ChPL wartość eGFR dotyczy zazwyczaj obserwowanej w momencie decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu

lecniczego Ketosteril®, a nie jest to bezwzględne kryterium do rozpoczęcia terapii, co więcej poszerzone kryteria włączenia do programu lekowego dopuszczają stosowanie tego produktu już od wartości eGFR <60 ml/min. (tj. 3. stadium zaawansowania PChN);

- ⊕ większość chorych przyjmowała leczenie dodatkowe, przyjmowane substancje różnią się nieznacznie pomiędzy badaniami;
- ⊕ badania znacznie różniły się całkowitym okresem obserwacji, a co za tym idzie również okresem, w którym byli oceniani pod względem kryteriów włączenia – krótszy okres obserwacji może powodować niższą wiarygodność wyników i heterogeniczność populacji we włączonych badaniach;
- ⊕ pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu *Garneata 2016* był złożony punkt, na który składało się np. rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego bądź >50% redukcja wskaźnika eGFR względem wartości początkowej, nie wskazano więc wszystkich składowych tego punktu końcowego;
- ⊕ założono, że okres obserwacji dla niektórych punktów końcowych w badaniu *Garneata 2016* wynosi 15 miesięcy, ponieważ był to najdłuższy czas dla jakiego prezentowano w tej publikacji punkty końcowe, jednak autorzy publikacji nie doprecyzowali jakiego okresu obserwacji dotyczą przedstawione wyniki;
- ⊕ wykonanie metaanaliz nie było uzasadnione m.in. ze względu na znaczne rozbieżności w okresie obserwacji czy różny sposób prezentacji danych pomiędzy badaniami *Feiten 2005* i *Garneata 2016* lub *Mircescu 2007*, jak również ze względu na fakt, że najprawdopodobniej w badaniu *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* uczestniczyli ci sami chorzy;
- ⊕ pierwotne choroby nerek będące przyczyną przewlekłej choroby nerek u chorych włączonych do badań pierwotnych były zróżnicowane;
- ⊕ w badaniu *Mircescu 2007* opisano, że chorzy przyjmowali kapsułkę Ketosteril®, można się jednak spodziewać, że jest to błąd i chorzy przyjmowali tabletkę powlekaną zgodnie z ChPL Ketosteril®;
- ⊕ chorzy biorący udział w badaniu *Feiten 2005* nie przestrzegali zaleceń dietetycznych na zadowalającym poziomie co prawdopodobnie miało wpływ na uzyskane wyniki, może to być związane z niespójnością niektórych wyników pomiędzy tym badaniem a wynikami badań *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*;
- ⊕ w badaniu *Milovanova 2018* chorzy w grupie badanej stosowali dietę o zawartości białka wynoszącej 0,6 g/kg m.c., co jest dopuszczalne w ramach programu lekowego jako wartość stanowiąca dopuszczalne odchylenie od zalecanej normy spożycia białka

a nie samą normę, należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie tego badania pomimo ograniczeń stanowi najlepsze dostępne dowody naukowe dla populacji poszerzonej zmodyfikowanym opisem programu lekowego i jest podejściem konserwatywnym z uwagi na fakt, że przy niższym spożyciu białka w grupie badanej należałoby spodziewać się jeszcze bardziej korzystnych wyników.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analizę kliniczną dla produktu Ketosteril® wykonano porównując jego skuteczność i bezpieczeństwo względem komparatora stanowiącego obecnie standard postępowania w Polsce.

Ketosteril® jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości ≤ 40 g/dobę ($< 0,6$ mg/kg/dobę). Zgodnie z ChPL stosowany jest zwykle, gdy GFR jest mniejszy niż 25 ml/min. Należy jednak wspomnieć, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi chorych należy kierować do nefrologa oraz zarekomendować obniżenie podaży białka w diecie w przypadku, gdy GFR jest mniejszy niż 30 ml/min. Ponadto, obniżenie GFR definiowane jest jako ciężkie w przypadku, gdy jego wartość spadnie poniżej 30 ml/min. W związku z powyższym, populacją rozpatrywaną w pierwotnej wersji niniejszej analizy byli chorzy z poziomem filtracji kłębuszkowej niższym niż 30 ml/min, co odpowiada 4. i 5. stadium zaawansowania PChN. W dwóch ostatnich stadiach zaawansowania PChN rozważa się u chorych podjęcie leczenia nerkozastępczego, jednak jest to rozwiązanie kosztowne i znacznie obniżające jakość życia chorych, w związku z czym najlepszym rozwiązaniem jest odroczenie RRT. Sposobem na zachowanie funkcji nerek jak najdłużej jest obniżenie podaży białka w diecie. Preparat Ketosteril® umożliwia znaczne obniżenie zawartości białka w pożywieniu, a więc celem tej terapii jest odsunięcie w czasie leczenia nerkozastępczego. W związku z powyższym chorzy, u których należy rozważać stosowanie opiniowanej technologii to chorzy, których nie kieruje się jeszcze na RRT.

W ramach konsultacji zapisów programu lekowego z ekspertami klinicznymi populacja docelowa została poszerzona o chorych w 3. stadium PChN. W związku z czym zaktualizowane analizowane analizy dotyczą populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w 3., 4. i 5. stadium zaawansowania, których nie kieruje się jeszcze na RRT.

Istotnym jest zwrócenie uwagi na fakt, że główne zaburzenia metaboliczne w PChN pojawiają się w stadium 3b choroby. W tej fazie choroby dieta, w której stosuje się standardową podaż białka nie jest już w stanie zneutralizować zwiększonej retencji produktów przemiany materii i związanych z tym powikłań klinicznych. Dlatego w stadium 3b PChN należy rozpocząć bardziej restrykcyjne leczenie żywieniowe [8]. W związku z tym z dużym prawdopodobieństwem populacja chorych w 3. stadium zaawansowania będzie obejmowała głównie chorych w stadium zaawansowania 3b.

Najniższy bezpieczny poziom białka w diecie, przy którym suplementacja niezbędnymi aminokwasami nie jest uznawana za konieczną wynosi 0,6 mg/kg/dobę, uznano więc za zasadne wskazanie takiego komparatora dla preparatu Ketosteril®. Z kolei zastosowanie opiniowanej technologii umożliwi obniżenie białka w diecie <0,6 mg/kg/dobę (dieta bardzo niskobiałkowa) bez ryzyka niedożywienia.

W wyniku przeglądu systematycznego wyselekcjonowano badania najwyższej jakości bezpośrednio porównujące technologię wnioskowaną ze zdefiniowanym w APD komparatorem.

W pierwotnej wersji analizy dla populacji w 4. i 5. stadium zaawansowania PChN odnaleziono 3 badania randomizowane, które odzwierciedlają porównanie obecnej praktyki klinicznej z praktyką jaka mogłaby być realizowana w przypadku finansowania produktu Ketosteril® w ramach programu lekowego. W niniejszej analizie przedstawiono dla tak zdefiniowanej populacji porównanie **VLPD+KA względem LPD**. Podstawą analizy klinicznej jest badanie *Garneata 2016*. Włączono także badanie pilotażowe dla niego, czyli badanie *Mircescu 2007*, a także krótkookresowe badanie *Feiten 2005*. We wszystkich badaniach porównywano preparat Ketosteril® w połączeniu z dietą zawierającą 0,3 mg białka/kg/dobę względem diety zawierającej 0,6 mg białka/kg/dobę.

Na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego jako konsekwencja zmian w zapisach programu lekowego (poszerzenie populacji docelowej o chorych w 3. stadium zaawansowania PChN) po konsultacji z Ekspertami klinicznymi zidentyfikowano dodatkowe (względem 3 badań uwzględnionych wcześniej) badanie spełniające kryteria włączenia do analizy *Milovanova 2018*. W badaniu tym uczestniczyli chorzy w stadiach choroby 3b. i 4., chorzy stosowali w grupie badanej LPD+KA a w grupie kontrolnej LPD. Pomimo ograniczeń należy uznać to badanie za najlepsze dostępne dane dla poszerzonej populacji docelowej.

Skuteczność

W badaniu *Garneata 2016* udowodniono, że VLPD+KA **skutecznie spowalnia progresję PChN**. Odnotowano istotną statystycznie (w opinii analityków także klinicznie) różnicę względem LPD, przy znacznej sile interwencji (NNT=4). Wykorzystując analizę Coxa wykazano, że przy stosowaniu VLPD+KA ryzyko progresji PChN zmniejszy się o 90% w porównaniu do LPD, co świadczy o znacznie większej skuteczności opinowanej technologii w tym zakresie w porównaniu do terapii alternatywnej. Progresję PChN oceniano na podstawie konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji eGFR, był to więc złożony punkt końcowy, jednak analiza jego składowych oddzielnie potwierdza przewagę VLPD+KA nad LPD. Wykazano, że stosowanie VLPD+KA **wiąże się ze znacznie rzadszą koniecznością rozpoczęcia RRT** w ciągu roku w porównaniu do LPD. Różnica w zakresie ryzyka rozpoczęcia RRT pomiędzy grupami była istotna statystycznie a siła interwencji wysoka (NNT=10). W pilotażowym eksperymencie różnica ta była nawet większa, a siła interwencji znaczna (NNT=5). W opinii analityków różnice te można ocenić jako istotne klinicznie. Na podstawie tych wyników można wnioskować, że jakość życia chorych, która jest ściśle związana z RRT znacznie dłużej pozostawała wysoka w grupie VLPD+KA względem LPD. Ponadto, **odsetek chorych, u których wartość eGFR uległa redukcji o >50% był istotnie statystycznie mniejszy** w grupie VLPD+KA niż w LPD. Siła interwencji była duża (NNT=7), a różnicę tę można określić jako istotną klinicznie.

Pilotażowe badanie *Mircescu 2007* wykazało, że stosowanie VLPD+KA jest związane z **istotnie statystycznie rzadszym występowaniem pogorszenia czynności nerek**, a siła interwencji w tym zakresie jest duża (NNT=4). Pogorszenie czynności nerek określano na podstawie eGFR oraz poziomu białka w moczu. Na podstawie wyników badania *Garneata 2016* w populacji ITT udowodniono, że przy stosowaniu VLPD+KA **spadek eGFR był istotnie statystycznie i klinicznie mniejszy** niż w przypadku LPD, co świadczy na korzyść opinowanej technologii (jednak podczas eksperymentu pilotażowego nie uzyskano podobnych wyników). Z kolei proteinuria utrzymywała się na zbliżonym (podwyższonym) poziomie bez względu na zastosowaną interwencję.

Spowalnianie progresji PChN jest możliwe m.in. przy zachowaniu odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi (<130/75 mmHg). Wykazano, że drastyczne obniżenie podaży białka w diecie (grupa VLPD+KA) **nie wpływa negatywnie na ciśnienie krwi chorych** w porównaniu do

LPD. Wśród chorych stosujących preparat Ketosteril® nie było więc konieczności częstszego stosowania leków obniżających ciśnienie krwi niż u chorych leczonych za pomocą LPD.

Należy podkreślić, że stosowanie VLPD+KA **pozwała na zmniejszenie ilości przyjmowanych suplementów**. Wykazano statystycznie istotne różnice między grupami w częstości suplementacji wodorowęglanem sodu oraz witaminą D, w obydwu przypadkach siła interwencji jest duża (NNT wynosiło odpowiednio 5 i 4). Suplementacja wapnia także była mniejsza w grupie VLPD+KA, jednak odnotowane różnice nie były statystycznie istotne.

Z kolei w badaniu *Milovanova 2018* można wykazano, **istotną statystycznie różnicę** świadczącą o korzystnym wpływie diety LPD+KA względem grupy kontrolnej w zakresie **średnich wartości eGRF** po 14 miesiącach.

Ponadto w badaniu tym wykazano znamienne niższą częstość stosowania związków wiążących fosfor w grupie badanej i niższą częstość stosowania witaminy D (różnica nie była jednak istotna statystycznie), co potwierdza wyniki uzyskane w innych badaniach wyniki wskazujące na **ograniczenie konieczności stosowania suplementów**.

W badaniu wykazano również istotną statystycznie różnicę wskazującą na **korzyść LPD+KA dla większości ocenianych parametrów związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym** (centralne ciśnienie tętnicze, wskaźnik wzmocnienia oraz wskaźnik masy lewej komory serca, wskaźnik zwapnienia zastawki serca).

Bezpieczeństwo

Preparat Ketosteril® jest bezpieczny, wg

Jedynym wymienionym w ChPL działaniem niepożądanym jest występująca bardzo rzadko hiperkalcemia. Występowanie hiperkalcemii potwierdzają wyniki wszystkich badań włączonych do analizy, w których obserwowano istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki witaminy D, co było obserwowane w badaniu *Garneata 2016*.

Bezpieczeństwa preparatu Ketosteril® nie można jednak oceniać w odseparowaniu od bezpieczeństwa stosowania diety bardzo niskobiałkowej. Podczas drastycznego obniżania podaży białka z dietą największe ryzyko stanowi niedożywienie. Bezpieczeństwo stosowania VLPD+KA oceniono więc przede wszystkim za pomocą parametrów odnoszących się do ryzyka związanego z bardzo niską podażą białka i ocenie poddano stan odżywienia, parametry antropometryczne oraz parametry biochemiczne.

W żadnym z badań **nie odnotowano pogorszenia stanu odżywienia** ocenianego za pomocą subiektywnej skali SGA. W skali tej oceniane są parametry takie jak utrata masy ciała, stosowana dieta, niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, jadłowstręt, biegunka), wydolność fizyczna (czy chory pracuje, chodzi, leży), a także czy choroba główna wpływa na wzrost zapotrzebowania metabolicznego. W badaniach włączonych do analizy większość chorych miała prawidłowy stan odżywienia i nie obserwowano różnic między grupami.

Udowodniono, że stosowanie VLPD+KA nie powoduje pogorszenia parametrów antropometrycznych takich jak BMI, TSF, MAMC, LBM, czy masa tkanki tłuszczowej, oznacza to, że podczas stosowania preparatu Ketosteril® można bezpiecznie obniżyć podaż białka w diecie nawet do 0,3 g/kg/dobę.

Spośród parametrów biochemicznych u chorych stosujących VLPD+KA odnotowano **istotnie statystycznie, a także klinicznie mniejsze stężenie** w surowicy: kwasu moczowego, mocznika, fosforanów, PTH, produktów przemian wapniowo-fosforanowych oraz CRP. **Świadczy to o korzystnym wpływie zastosowanej terapii**, ponieważ po zastosowaniu terapii wartości tych parametrów znajdowały się bliżej normy. W odniesieniu do stężenia fosforanów w surowicy różnic nie odnotowano jedynie w krótkookresowym badaniu *Feiten 2005*, jednak różnice widoczne były podczas oceny stężenia fosforanów w moczu. Warto zaznaczyć, że w badaniu tym obserwowano istotne statystycznie różnice między grupami w ilości przyjmowanych fosforanów razem z dietą, co prawdopodobnie ma wpływ na uzyskane wyniki.

Odnotowano także istotnie statystycznie większe stężenie wodorowęglanów wśród chorych przyjmujących VLPD+KA w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*. Stężenie to przekroczyło normę, podczas gdy u chorych stosujących LPD pozostało w granicach normy, w konsekwencji więc różnica między grupami była statystycznie istotna. Z kolei w badaniu

Feiten 2005 stężenie to było powyżej normy już na początku badania i pozostało bez istotnych zmian, czyli nadal podwyższone do zakończenia badania.

W badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007* w grupach VLPD+KA obserwowano znaczący wzrost stężenia wapnia w surowicy i odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami po okresie leczenia. Jest to opisywane w ChPL działanie niepożądane preparatu Ketosteril®, które jest dobrze poznane i możliwe do kontrolowania poprzez redukcję podaży witaminy D. Należy mieć jednak na uwadze, że stężenie wapnia było znacznie poniżej granicy normy u uczestników tych badań. Podwyższenie stężenia wapnia (pomimo że jest działaniem niepożądanym) w przypadku chorych w tych badaniach powodowało przybliżenie do granic uznawanych za normę, a zatem można wnioskować o korzystnym wpływie u tych chorych. W badaniu *Feiten 2005* z kolei rejestrowano stężenie wapnia zjonizowanego, w obydwu grupach stężenie to mieściło się w granicach normy przed rozpoczęciem badania i pozostało bez większych zmian po okresie leczenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki niemal każdego z analizowanych parametrów świadczą o tym, że obniżenie podaży białka nawet do 0,3 g/kg/dobę dzięki zastosowaniu preparatu Ketosteril® nie powoduje pogorszenia parametrów świadczących o niedożywieniu chorego.

Autorzy badań włączonych do analizy nie zarejestrowali żadnych zdarzeń niepożądanych podczas okresu obserwacji. Nie odnotowywano także zgonów.

Analiza wyników badania *Milovanova 2018* dla **parametrów antropometrycznych** wskazała na znamienne przewagę LPD+KA względem LPD. **Istotne statystycznie różnice** na korzyść LPD+KA odnotowano również dla większości ocenianych **parametrów biochemicznych** takich jak np. stężenie fosforanów, PTH, mocznika, CRP, wapnia całkowitego, białka Klotho.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania preparatu Ketosteril® oceniany jest jako pozytywny.

Analizie poddano także *adherence/compliance*, czyli stosowanie się do zaleceń terapeutycznych. Ocena tego parametru jest niezwykle istotna podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie VLPD+KA i LPD.

Spożycie białka znajdowało się na zalecanym poziomie, tj. 0,3 g/kg/dobę w grupach badanych i 0,6 g/kg/dobę w grupach kontrolnych. Podaż energii nie różniła się między grupami. Jedynie

w krótkookresowym badaniu *Feiten 2005* można obserwować odstępstwa od zaleceń dietetycznych. Brak stosowania się do zaleceń dietetycznych obserwowany w badaniu *Feiten 2005* prawdopodobnie jest przyczyną niespójności w niektórych parametrach biochemicznych ocenianych także w badaniach *Garneata 2016* i *Mircescu 2007*.

Wyniki badania *Milovanova 2018* potwierdzają korzystny wpływ ocenianej interwencji i stanowią cenne uzupełnienie analizy, nie mniej jednak ze względu na metodykę i jakość dowodów podstawę do wnioskowania w ramach analiz nadal powinno stanowić badanie *Garneata 2016*.

Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż stosowanie preparatu Ketosteril® pozwala na znaczne obniżenie podaży białka w diecie (nawet do 0,3 g/kg/dobę), dzięki czemu możliwe jest skuteczne wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej bez ryzyka niedożywienia. Zasadnym jest więc stosowanie produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

6. Dyskusja

Zastosowanie diet niskobiałkowych lub bardzo niskobiałkowych może wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego. Paradoksalnie, podstawą w leczeniu niedożywienia, częstego powikłania PChN, jest zwiększenie ilości białka w diecie. Potencjalnym rozwiązaniem tego konfliktu postępowania terapeutycznych jest zastosowanie diety niskobiałkowej wzbogaconej o analogi aminokwasów nieposiadające grup aminowych. Wytyczne zagraniczne i polskie wskazują, iż nie powinno się stosować niższej niż 0,6 g/kg/dzień podaży białka bez suplementacji ketoanalogami aminokwasów. Zastosowanie ketoanalogów pozwala uzupełnić ewentualne niedobory białkowe bez ryzyka obciążenia organizmu nadmiarem reszt azotowych [7].

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, że obniżenie podaży białka w diecie do wartości <0,6 g/kg/dobę skutecznie spowalnia progresję PChN w porównaniu do diety zawierającej 0,6 g białka/kg/dobę. Najniższa uważana za bezpieczną podaż białka wynosi 0,6 g/kg/dobę, jednak dzięki zastosowaniu produktu leczniczego

Ketosteril®, spożycie białka można znacznie obniżyć (nawet do 0,3 g/kg/dobę) bez ryzyka niedożywienia.

W analizie wykorzystano dane pochodzące z badań wysokiej i niskiej jakości (ocena wg zaleceń GRADE). W przypadku badań *Garneata 2016* i pilotażowego dla niego badania *Mircescu 2007* jakość danych oceniono jako **wysoką**, natomiast jakość danych z badania *Feiten 2005* i *Milovanova 2018* oceniono jako **niską**. Szczegółową ocenę i uzasadnienie przedstawiono w rozdziale powyżej (Rozdział 3.7.3, 3.8.3). Waga punktów końcowych istotnych dla chorego została oceniona jako **krytyczna**. Ocenę taką przypisano dla wszystkich punktów końcowych kluczowych podczas wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie opiniowanej technologii medycznej, dlatego w opinii analityków są one istotne klinicznie, są to np. progresja PChN, konieczność rozpoczęcia RRT, czy zgony. Z kolei waga surogatowych punktów końcowych została oceniona jako **wysoka**, gdyż w mniejszym stopniu wpływają na wnioski z wyników analizy (np. stężenie mocznika, czy CRP). Szczegółowa ocena wagi punktów końcowych wraz z uzasadnieniem znajduje się wyżej (Rozdział 3.7.2, 3.8.2).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka, a więc pozwala na prawidłowe wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie eksperymentalne badania kliniczne. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia, więc odniesienie wyników badań do praktyki klinicznej może być utrudnione. Populacja analizowana w niniejszym opracowaniu jest jednak w pełni zgodna z populacją wnioskowaną, może zatem zostać uznana za reprezentatywną.

Na poziomie przeglądu systematycznego błąd systematyczny może być związany z publikacją danych lub z wybiórczym traktowaniem opublikowanych danych. Badania, w których uzyskane wyniki są istotne statystycznie mają większą szansę na: opublikowanie, szybkie opublikowanie, opublikowanie w języku angielskim, opublikowanie więcej niż raz, opublikowanie w bardziej znaczących czasopismach, czy cytowanie w innych opracowaniach. Podstawowym sposobem na uniknięcie tego typu błędów systematycznych jest przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych. W wyniku przeszukania rejestrów nie zidentyfikowano dodatkowych danych do badań już włączonych do analizy – ryzyko wystąpienia błędu związanego z wybiórczym traktowaniem punktów końcowych

(ang. *outcome reporting bias*) oceniono więc jako niskie. Odnaleziono natomiast 5 rekordów opisujące nieopublikowane badania kliniczne. 2 badania znajdują się w fazie rekrutującej chorych, a 1 w fazie przed rekrutacją chorych, 1 zakończone nieopublikowane i 1 badanie o nieznanym statusie rekrutacji. Istnienie badań zakończonych a do tej pory nieopublikowanych może wiązać się z ryzykiem wystąpienia błędu związanego z opóźnionym publikowaniem wyników badań (ang. *time lag bias*). Nie odnaleziono badań wstrzymanych, zatem nie zidentyfikowano podwyższonego ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*).

Do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne. Ich cele były spójne z celem niniejszej analizy. W każdym z przeglądów systematycznych stwierdzono korzystny wpływ diety o obniżonej podaży białka wzbogaconej ketoanalogami aminokwasów, która może skutecznie opóźnić progresję przewlekłej choroby nerek, a także chronić przed całkowitą utratą ich funkcji bez objawów niedożywienia, w porównaniu do diety niskobiałkowej bez suplementacji ketoanalogami aminokwasów. Wyniki zarówno niniejszej analizy jak i odnalezionych przeglądów systematycznych pozwalają na spójną konkluzję, iż VLPD stosowana wraz z preparatem Ketosteril® jest skuteczną opcją terapeutyczną, która powinna być zalecana chorym w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek, jednak należy regularnie kontrolować stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.

Należy jednak dodać, że w analizie nie oceniono jakości życia u chorych we wnioskowanej populacji z powodu braku odpowiednich danych. Przewlekła choroba nerek to powszechnie występujące schorzenie, które ma ogromny wpływ na jakość życia chorych, a leczenie nerkozastępcze może mieć negatywne konsekwencje i jest bardzo kosztowne. Dane literaturowe wskazują, że u chorych z PChN w ostatnich stadiach (brak informacji o terapii VLPD+KA) dializoterapia wiąże się z istotnym obniżeniem jakości życia [40]. Można przypuszczać, że wysoka skuteczność VLPD+KA w zakresie wydłużania czasu do RRT udowodniona w niniejszej analizie może przekładać się na wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia.

Jak wynika z niniejszej analizy dieta o obniżonej podaży białka łagodzi objawy mocznicowe oraz zmniejsza ryzyko powikłań przewlekłej choroby nerek, opóźniając tym samym postęp PChN. Istnieje ponadto wiele dowodów naukowych na to, że wymienione cele terapeutyczne mogą być osiągnięte jedynie przy odpowiednio niskiej podaży białka wraz z suplementacją niezbędnych aminokwasów i składników pokarmowych o wysokiej wartości energetycznej, a także wyrównywaniu kwasicy [12, 28]. Wyniki niniejszej analizy dostarczają dowodów na temat skuteczności opisywanego preparatu w warunkach eksperymentu, należy jednak

rozważyć, czy wyniki te będą miały przełożenie na praktykę kliniczną. Potwierdzeniem powyższego w warunkach rzeczywistych mogą być wyniki przeprowadzonego na Węgrzech w latach 1995–1997 kohortowego badania *The Hungarian Ketosteril®*. Udowodniono, że stosowanie VLPD+KA pozwala na blisko 40% wydłużenie czasu do dializy w porównaniu z chorymi, u których interwencja ta nie była stosowana [41]. Badanie *Zakar 2001* nie zostało jednak włączone do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy komparator – ketoanalogi aminokwasów z dietą o zawartości białka 1,2 g/ kg m.c./dobę [42].

We włączonych do analizy badaniach klinicznych (*Garneata 2016* i *Mircescu 2007*) *adherence/compliance* był dość wysoki, jednak wpływ na to niewątpliwie miał fakt, że przed randomizacją przeprowadzono selekcję chorych pod względem możliwości stosowania się do zaleceń terapeutycznych. W proponowanym programie lekowym także przewidziano możliwość doboru chorych pod tym względem, poprzez wymaganie stosowania diety niskobiałkowej przed rozpoczęciem suplementacji preparatem Ketosteril®. Należy jednak poddać pod rozwagę to, czy w praktyce możliwe jest stosowanie tak restrykcyjnej diety jak została przedstawiona w badaniach RCT włączonych do analizy. Opisane w literaturze wyniki badań obserwacyjnych wykazały, że adaptacja do ograniczonej podaży białka w diecie jest możliwa do osiągnięcia zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych z niepowikłaną przewlekłą chorobą nerek. Na podstawie retrospektywnego badania (*Aparicio 2000*⁴⁸) przeprowadzonego w Bordeaux w latach 1985 - 1997 można wnioskować, że dieta o bardzo obniżonej zawartości białka (0,3 g/kg m.c./dobę) wzbogacona o ketoanalogi aminokwasów może być bezpiecznie stosowana u ściśle kontrolowanych chorych z PChN. Można ją stosować nawet u tych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko powikłań (zespołu nerczycowego, nefropatii cukrzycowej, przewlekłego odrzucenia przeszczepu nerki) bez zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych w odniesieniu do stanu klinicznego i stanu odżywienia [5, 6]. Można sądzić, że dieta o znacznie obniżonej podaży białka jest w praktyce trudna, jednak jest ona możliwa do zrealizowania, na co wskazują dane z rejestrów. Przykładowo, na podstawie danych z Meksyku zauważono, że po stosowaniu bardzo niskobiałkowej diety (0,4 g białka/kg m.c./dobę) suplementowanej preparatem Ketosteril® w porównaniu z niskobiałkową dietą (0,6 g białka/kg m.c./dobę), poprawie uległo kilka

⁴⁸ Badanie *Aparicio 2000* zostało wykluczone z analizy ze względu na niewłaściwy komparator (porównanie z wcześniej stosowaną dietą o ograniczonym spożyciu białka w pożywieniu w ilości >0,6 g/kg m.c./dobę)

zaburzeń metabolicznych oraz zaobserwowano korzyść w odniesieniu do funkcjonowania nerek. Preparatem Ketosteril® w Meksyku aktualnie leczy się znaczna liczba chorych na PChN i z powodzeniem realizują oni dietę o znacznie obniżonej podaży białka [4]. Badanie to nie zostało jednak włączone do niniejszej analizy ze względu na brak opublikowania w pełnym tekście.

We Włoszech z kolei, dane pochodzące z raportu na temat doświadczenia w stosowaniu diet o określonej podaży białka (publikacja *Bellizzi 2016*⁴⁹ [8]) również wskazują na to, że dieta o znacznym obniżeniu podaży białka może być z powodzeniem realizowana. W zależności od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek, chorym proponuje się m.in. dietę bardzo niskobiałkową (0,3-0,4 g/kg m.c./dobę) suplementowaną preparatem ketoanalogów aminokwasów w dawce 1 tabletki/5 kg m.c./dobę, preparatami żelaza, witaminą B12 oraz węglanem wapnia (1-2 g/dobę) [12].

Pomimo więc oczywistych trudności w stosowaniu się chorych do zaleceń wynikających z niskobiałkowej i bardzo niskobiałkowej diety, powyższe przykłady wskazują, że jest to możliwe do osiągnięcia.

Nie ulega jednak wątpliwości, że problem niestosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych, w tym przypadku do zaleceń dietetycznych wymaga szczególnej uwagi. Diety o znacznie obniżonej zawartości białka mogą nie być akceptowane przez chorych, jeśli nie będą one dopasowane indywidualnie. Ponadto, problem może stanowić aspekt psychologiczny i związany z życiem rodzinnym, gdzie aby utrzymać dietę z bardzo niską podażą białka chory musi mieć oddzielnie przygotowywane posiłki. Chorzy powinni być zatem edukowani, motywowani i obserwowani przez doświadczonych dietetyków [12]. Należy jednak podkreślić, że leczenie chorych na PChN, w tym przestrzeganie diety o obniżonej podaży białka, wymaga współpracy i zaangażowania wielu specjalistów – lekarzy, dietetyków, pielęgniarek, pracowników opieki społecznej, a przede wszystkim samego chorego i jego rodziny. Zwraca się również uwagę na to, że dieta może być stosowana u wybranych, zmotywowanych chorych, którzy deklarują przestrzeganie zaleceń dietetycznych [3]. Istotnym jest jednak fakt, że stosowanie bardzo niskobiałkowej diety bez negatywnych konsekwencji objawiających się niedożywieniem, możliwe jest jedynie przy jednoczesnej suplementacji

⁴⁹Publikacja *Bellizzi 2016* nie została włączona do niniejszej analizy ze względu na fakt, iż opisywani chorzy mogli przyjmować nie tylko Ketosteril® ale także AlfaKappa®

preparatami ketoanalogów aminokwasów. Istotne klinicznie korzyści zdrowotne u chorych na PChN wykazane w niniejszej analizie mają także korzystny wpływ na system ochrony zdrowia, ponieważ odroczone jest rozpoczęcie kosztownej dializoterapii. Chorzy dłużej funkcjonują w dobrej jakości życia, przez co dłużej są zdolni do pracy i dłużej nie wymagają opieki ze strony najbliższych.

7. Załączniki

7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 37.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu leczniczego Ketosteril® w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Impact of Low Protein Diet Supplemented With Ketoanalogues on Uremic Toxins Production and Glucose Metabolism in Chronic Kidney Disease	Clinical Trials: NCT03959228 Inny numer identyfikacyjny: 69HCL18_0957	Badanie w fazie przed rekrutacją chorych	Hospices Civils de Lyon	Eksperymentalne, otwarte, randomizowane	Ocena wpływu diety niskobiałkowej (0,4 g białka/kg m.c./dobę) stosowanej łącznie z preparatem Ketosteril® względem diety referencyjnej (0,8 g białka/kg m.c./dobę) na toksyny mocznicowe, florę jelitową, metabolizm oraz status odżywienia.	Wrzesień 2019 r.	Marzec 2022 r.
Psychological Aspects Related to Compliance of Patients on Restricted-protein Regimens in Chronic Kidney Disease (KetoPsy).	Clinical Trials: NCT02345759 Inny numer identyfikacyjny: AWG 5/2014	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Anemia Working Group Romania	Obserwacyjne, prospektywne, typu <i>case-control</i>	Ocena cech psychologicznych chorych na przewlekłą chorobę nerek związanych z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>) dotyczących diety ubogiej w białko.	Styczeń 2013 r.	Grudzień 2020 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
Short-term Metabolic Effects of Ketosteril® Supplemented Low Protein Diet in Pre-dialysis CKD ⁵⁰ Patients – A Randomized, Controlled, Open-labelled Clinical Trial.	Clinical Trials: NCT03077048 EudraCT Number: 2016-003854-34 Inny numer identyfikacyjny: Keto-022-CP1	Zakończone, nieopublikowane	Fresenius Kabi	Eksperymentalne, otwarte, randomizowane	Zbadanie wpływu preparatu Ketosteril® stosowanego u chorych z przewlekłą chorobą nerek przed dializą na: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ bezpieczeństwo stosowania i tolerancję diety niskobiałkowej (0,6 g/kg m.c./dobę); ⊗ syntezę białka netto. 	Marzec 2017 r.	Maj 2018 r.
Mechanisms of Low Protein Diet Supplemented With α-ketoacids on Autophagy and Improving Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: the Role of Autophagy in Muscle Wasting.	Clinical Trials: NCT02568020 Inny numer identyfikacyjny: Keto-019-IP3	Obecnie: Brak informacji; Wcześniejszy status: Badanie w fazie przed rekrutacją chorych	YUAN Wei-jie	Eksperymentalne, podwójnie zaślepione, randomizowane	Zbadanie wpływu różnych zaleceń dietetycznych na zanik mięśni oraz insulinooporność i oporność na IGF-1 (ang. <i>insulin-like growth factor</i> – insulinopodobny czynnik wzrostu), a także zbadanie czy połączenie niskobiałkowej diety z suplementacją ketoanalogów zwiększa aktywność autofagii związanej ze szlakiem insulina/IGF-1.	Listopad 2016 r.	Maj 2019 r.
Chronic Kidney Disease Observational Database – Taiwan.	Clinical Trials: NCT03619564 Inny numer identyfikacyjny: Keto-033-CNI	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Fresenius Kabi	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena połączenie bardzo niskobiałkowej diety z suplementacją ketoanalogów na zmianę eGFR u chorych z przewlekłą chorobą nerek względem diety niskobiałkowej lub brak stosowania ograniczeń białka w diecie.	Sierpień 2018 r.	Styczeń 2021 r.

⁵⁰ CKD, ang. *Chronic Kidney Disease* – przewlekła choroba nerek

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 38.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	chronic OR advanced	1 715 611	161 772	1 930 692
#2	"kidney disease" OR "kidney failure" OR "kidney disorder" OR "kidney insufficiency" OR "kidney insufficiencies" OR "renal disease" OR "renal failure" OR "renal disorder" OR "renal insufficiency" OR "renal insufficiencies" OR nephropathy	606 139	26 578	330 547
#3	#1 AND #2	183 904	12 758	137 391
#4	CKD	23 802	3 273	40 772
#5	#3 OR #4	185 230	13 208	144 728
#6	Ketosteril OR AC1L51RB OR "68934-50-9" OR "68934 50 9" OR "OR328226" OR "keto analog" OR "keto analogs" OR ketoanalog* OR "keto analogue" OR "keto analogues" OR ketoacid* OR "keto acid" OR "keto acids" OR "ketonic acid" OR "ketonic acids" OR hydroxyanalog* OR "hydroxy analogue" OR "hydroxy analogues" OR hydroxyacid* OR "hydroxy acid" OR "hydroxy acids" OR aminoacid* OR "amino acids" OR "amino acid" OR isoleucine OR leucine OR phenylalanine OR endorphenyl OR valine OR methionine OR pedameth OR liquimeth OR lysine OR enisyl OR threonine OR tryptophan OR ardeydorm OR ardeydropin OR trofan OR tryptacin OR tryptan OR optimax OR lyphan OR naturruhe OR histidine OR tyrosine	1 420 402	16 678	905 641^^
#7	diet* OR nutrition OR supplement*	1 089 586	156 627	1 039 303
#8	(protein* OR nitrogen*) AND (low OR restrict* OR poor OR limited OR minim* OR reduce*)	1 083 654	41 217	1 594 395
#9	hypoprotein	57	2	46
#10	#8 OR #9	1 083 697	39 122	1 594 426
#11	#7 AND #10	94 703	14 191	124 928
#12	#5 AND #6 AND #11	615	232^	532
#13	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	13778685	n/d	14 197 343^^^
#14	#12 AND #13	441	n/d	360

^141 publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 91 (I etap)

^^tn

^^^pt

Data wyszukiwania: 01.10.2018 r.

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym)

Nr	Zapytanie	Wyniki w baizie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	chronic OR advanced	184 917	2 056 980
#2	"kidney disease" OR "kidney failure" OR "kidney disorder" OR "kidney insufficiency" OR "kidney insufficiencies" OR "renal disease" OR "renal failure" OR "renal disorder" OR "renal insufficiency" OR "renal insufficiencies" OR nephropathy	32 617	350 219
#3	#1 AND #2	16 250	147 405
#4	CKD	4 457	45 507
#5	#3 OR #4	16 981	155 603
#6	Ketosteril OR AC1L51RB OR "68934-50-9" OR "68934 50 9" OR "OR328226" OR "keto analog" OR "keto analogs" OR ketoanalog* OR "keto analogue" OR "keto analogues" OR ketoacid* OR "keto acid" OR "keto acids" OR "ketonic acid" OR "ketonic acids" OR hydroxyanalog* OR "hydroxy analogue" OR "hydroxy analogues" OR hydroxyacid* OR "hydroxy acid" OR "hydroxy acids" OR aminoacid* OR "amino acids" OR "amino acid" OR isoleucine OR leucine OR phenylalanine OR endorphenyl OR valine OR methionine OR pedameth OR liquimeth OR lysine OR enisyl OR threonine OR tryptophan OR ardeydorm OR ardeydropin OR trofan OR tryptacin OR tryptan OR optimax OR lyphan OR naturruhe OR histidine OR tyrosine	18 916	942 047 [^]
#7	diet* OR nutrition OR supplement*	157 982	1 105 022
#8	(protein* OR nitrogen*) AND (low OR restrict* OR poor OR limited OR minim* OR reduce*)	44 095	1 708 881
#9	hypoprotein	3	48
#10	#8 OR #9	44 097	1 708 913
#11	#7 AND #10	15 232	134 847
#12	#5 AND #6 AND #11	254 ^{^^^}	561
#13	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	15 146 196 ^{^^}

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#14	#12 AND #13	n/d	381
#15	[embase]/lim	n/d	240

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

^^^w tym 154 trafienia w bazie CENTRAL

Data wyszukiwania: 04.07.2019 r.

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym)

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"chronic" [All Fields] OR "advanced" [All Fields]	1 810 500
#2	"kidney disease" [All Fields] OR "kidney failure" [All Fields] OR "kidney disorder" [All Fields] OR "kidney insufficiency" [All Fields] OR "kidney insufficiencies" [All Fields] OR "renal disease" [All Fields] OR "renal failure" [All Fields] OR "renal disorder" [All Fields] OR "renal insufficiency" [All Fields] OR "renal insufficiencies" [All Fields] OR "nephropathy" [All Fields]	295 920
#3	#1 AND #2	164 643
#4	"CKD" [All Fields]	26 310
#5	#3 OR #4	166 342
#6	"Ketosteril" [All Fields] OR "AC1L51RB" [All Fields] OR "68934-50-9" [All Fields] OR "68934 50 9" [All Fields] OR "OR328226" [All Fields] OR "keto analog" [All Fields] OR "keto analogs" [All Fields] OR "ketoanalog*" [All Fields] OR "keto analogue" [All Fields] OR "keto analogues" [All Fields] OR "ketoacid*" [All Fields] OR "keto acid" [All Fields] OR "keto acids" [All Fields] OR "ketonic acid" [All Fields] OR "ketonic acids" [All Fields] OR "hydroxyanalog*" [All Fields] OR "hydroxy analogue" [All Fields] OR "hydroxy analogues" [All Fields] OR "hydroxyacid*" [All Fields] OR "hydroxy acid" [All Fields] OR "hydroxy acids" [All Fields] OR "aminoacid*" [All Fields] OR "amino acids" [All Fields] OR "amino acid" [All Fields] OR "isoleucine" [All Fields] OR "leucine" [All Fields] OR "phenylalanine" [All Fields] OR "endorphenyl" [All Fields] OR "valine" [All Fields] OR "methionine" [All Fields] OR "pedameth" [All Fields] OR "liquimeth" [All Fields] OR "lysine" [All Fields] OR "enisyl" [All Fields] OR "threonine" [All Fields] OR "tryptophan" [All Fields] OR "ardeydorm" [All Fields] OR "ardeytropin" [All Fields] OR "trofan" [All Fields] OR "tryptacin" [All Fields] OR "tryptan" [All Fields] OR "optimax" [All Fields] OR "lyphan" [All Fields] OR "naturre" [All Fields] OR "histidine" [All Fields] OR "tyrosine" [All Fields]	1 390 124
#7	"diet*" [All Fields] OR "nutrition" [All Fields] OR "supplement*" [All Fields]	793 054
#8	("protein*" [All Fields] OR "nitrogen*" [All Fields]) AND ("low" [All Fields] OR "restrict*" [All Fields] OR "poor" [All Fields] OR "limited" [All Fields] OR "minim*" [All Fields] OR "reduce*" [All Fields])	617 631
#9	"hypoprotein" [All Fields]	57
#10	#8 OR #9	617 680
#11	#7 AND #10	46 696
#12	#5 AND #6 AND #11	389

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#13	"random*" [All Fields] OR "randomised" [All Fields] OR "randomized" [All Fields] OR "RCT" [All Fields] OR "controlled" [All Fields] OR "control" [All Fields] OR "prospective" [All Fields] OR "prospectiv*" [All Fields] OR "comparative" [All Fields] OR "comparativ*" [All Fields] OR "study" [All Fields] OR "studies" [All Fields] OR "cohort" [All Fields] OR "cohort*" [All Fields] OR "retrospective" [All Fields] OR "retrospectiv*" [All Fields] OR "observational" [All Fields] OR "experimental" [All Fields] OR "cross-sectional" [All Fields] OR "cross sectional" [All Fields] OR "follow up" [All Fields] "follow-up" [All Fields] OR "trial" [All Fields] OR "trial*" [All Fields] OR "blind" [All Fields] OR "blind*" [All Fields] OR "mask" [All Fields] OR "mask*" [All Fields] OR "systematic overview" [All Fields] OR "systematic review" [All Fields] OR "metaanalysis" [All Fields] OR "meta-analysis" [All Fields] OR "meta analysis" [All Fields]	2 472 285
#14	#12 AND #13	129

Data wyszukiwania: 04.07.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 41.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (pierwotna wersja analizy)

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Ketosteril OR ketoanalogues	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Ketosteril OR ketoanalogues	0
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Ketosteril OR ketoanalogues	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Ketosteril OR ketoanalogues	0
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Ketosteril OR ketoanalogues	14

Baza	Strategia	Wynik
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Ketosteril OR ketoanalogues	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Ketosteril lub ketoanalog	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 03.10.2018 r.

Tabela 42.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym)

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Ketosteril OR ketoanalogues	0
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Ketosteril OR ketoanalogues	1
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Ketosteril OR ketoanalogues	0
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Ketosteril OR ketoanalogues	0
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Ketosteril OR ketoanalogues	0
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Ketosteril OR ketoanalogues	16
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Ketosteril OR ketoanalogues	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Ketosteril lub ketoanalog	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 08.07.2019 r.

7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 43.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook/Klasyfikacja AOTMIT/skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<p><i>Hanh 2018</i> [aktualizacja przeglądu Fouque 2009]</p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeglądu systematycznego według AMSTAR2: wysoka</p>	<p>Przeszukane bazy: Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register – do 2 marca 2018 r. obejmujący badania z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ⊗ MEDLINE OVID ⊗ ręczne przeszukanie czasopism i publikacji konferencyjnych ⊗ EMBASE OVID ⊗ Alerty z wyselekcjonowanych czasopism ⊗ International Clinical Trials Register Search Portal and ClinicalTrials.gov <p>Dodatkowo przeszukano referencje opracowań wtórnych, istotnych badań i wytycznych klinicznych jak również kontaktowano się z autorami badań</p>	<p>Ocena skuteczności diety niskobiałkowej w zapobieganiu naturalnemu postępowi przewlekłej choroby nerek w szczególności w końcowym stadium niewydolności nerek i opóźnieniu potrzeby rozpoczęcia dializoterapii u dorosłych chorych bez cukrzycy.</p>	<p>Łącznie do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 21 badań RCT. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają 2 spośród 21 badań włączonych do przeglądu – <i>Garneata 2016</i> i <i>Mircescu 2007</i>.</p>	<p>W przeglądzie porównywano dietę niskobiałkową względem normalnej oraz bardzo niskobiałkową względem niskobiałkowej lub normalnej. Dieta bardzo niskobiałkowa prawdopodobnie redukuje liczbę chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 4 i 5, u których dochodzi do progresji do krańcowej niewydolności nerek. Z kolei zastosowanie diety niskobiałkowej powoduje niewielką zmianę w liczbie chorych, u których dochodzi do progresji do krańcowej niewydolności nerek. Obie diety prawdopodobnie nie wpływają na ryzyko zgonu. Dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych są ograniczone i nie ma danych opisujących wpływ trudności w stosowaniu się do diety na jakość życia chorych, dlatego też rekomenduje się przeprowadzenie badań dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz oceny jakości życia, przed zarekomendowaniem tego typu interwencji do powszechnego użycia.</p>

Badanie	Kryteria Cook/Klasyfikacja AOTMIT/skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Jiang 2016	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeglądu systematycznego według AMSTAR2: bardzo niska	Przeszukane bazy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Cochrane Library – Cochrane Renal Group (od 1999 r. do stycznia 2015 r.) oraz Central Register of Controlled Trials (od 1999 r. do kwietnia 2015 r.); ⊗ PubMed (od 1966 r. do kwietnia 2015 r.); ⊗ Embase (od 1974 r. do kwietnia 2015 r.) ⊗ China Biology Medicine (nie podano daty przeszukania). Wykonano również ręczne przeszukiwanie bibliografii publikacji w celu odnalezienia dodatkowych referencji.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa diety o obniżonej podaży białka (niskobiałkowej lub bardzo niskobiałkowej) wzbogaconej o ketoanalogi aminokwasów stosowanej w leczeniu przewlekłej choroby nerek.	Łącznie do niniejszego przeglądu systematycznego włączono: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 7 RCT; ⊗ 1 badanie typu <i>cross-over</i>; ⊗ 1 badanie nierandomizowane. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniają 2 spośród 9 badań włączonych do przeglądu – <i>Feiten 2005</i> i <i>Mircescu 2007</i> .	Dieta o obniżonej podaży białka wzbogacona ketoanalogami aminokwasów (niskobiałkowa i bardzo niskobiałkowa) może skutecznie opóźnić progresję przewlekłej choroby nerek bez ryzyka niedożywienia. Wyniki metaanalizy wykazały również, że dieta o obniżonej zawartości białka może redukować hiperfosfatemie, chronić przed nadczynnością przytarczyc, a także wywierać korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze. Jest to opcja terapeutyczna, która powinna być zalecana chorym w stadium 3-5 przewlekłej choroby nerek.
Fouque 2009	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Jakość przeglądu systematycznego według AMSTAR2: niska	Przeszukane bazy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Medline (od stycznia 1966 r. do czerwca 1999 r.); ⊗ Embase (od stycznia 1966 r. do czerwca 1999 r.); ⊗ Abstrakty konferencyjne – American Society of Nephrology (od 1990 r.), European Dialysis Transplant Association (od 1985 r.), International Society of Nephrology (od 1987 r.). 	Określenie skuteczności i bezpieczeństwa niskobiałkowych diet w zapobieganiu naturalnemu postępowi przewlekłej choroby nerek w szczególności w końcowym stadium niewydolności nerek i opóźnieniu potrzeby rozpoczęcia dializoterapii.	Łącznie do niniejszego przeglądu systematycznego włączono 10 RCT, spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie <i>Mircescu 2007</i> .	Redukcja podaży białka u chorych na przewlekłą chorobę nerek zmniejsza ryzyko śmierci nerki (ang. <i>renal death</i>) o 32% w porównaniu z dietą o wyższej lub niekontrolowanej zawartości białka. Różnica jest istotna statystycznie. Autorzy przeglądu zwracają jednak uwagę, że na podstawie włączonych do niego badań nie jest możliwe potwierdzenie jaką zawartości białka w diecie należy uznać za optymalną. Dieta o obniżonej zawartości białka, powinna być proponowana pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek

Badanie	Kryteria Cook/Klasyfikacja AOTMIT/skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		<p>W ramach aktualizacji wyszukiwania przeszukano specjalistyczny rejestr Cochrane Renal Group i The Cochrane Central Register of Controlled studies, włącznie z materiałami konferencyjnymi. Podano również informację, że autorzy przeglądu <i>Fouque 2009</i> kontaktowali się bezpośrednio z autorami włączonych badań.</p>			<p>o umiarkowanym stopniu nasilenia. W badaniach włączonych do przeglądu chorzy przyjmowali więcej białka niż wynikało z zaleceń, w związku z czym, należy regularnie spożycie to kontrolować.</p>

7.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR2)

Tabela 1.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2

Domena		Jiang 2016 [49]		Fouque 2009 [46]		Hahn 2018 [48]	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	Tak	NIE	Tak	NIE	Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	Tak	NIE	Tak	NIE	Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Jiang 2016 [49]		Fouque 2009 [46]		Hahn 2018 [48]	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	z powodami ich wykluczenia?						
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Tak
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków/dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Jiang 2016 [49]		Fouque 2009 [46]		Hahn 2018 [48]	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	odniesieniu do włączonych badań?						
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	NIE	Nie	NIE	Nie	NIE	Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska		Niska		Wysoka	

- ⊗ przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy

traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.6.1. Badanie Feiten 2005

Feiten 2005 [45]			
METODYKA			
<p>Badanie randomizowane, jednoośrodkowe Opis metody randomizacji: nie, randomizacja w stosunku 1:1 Zaślepienie: b/d Opis metody zaślepienia: n/d Opis utraty chorych z badania: nie Skala Jadad: 1/5 Wyniki dla populacji ITT: tak (dla części punktów końcowych) Klasyfikacja AOTMiT: IIA Sponsor: CAPES, Oswaldo Ramos Foundation i Fresenius Kabi Liczba ośrodków: 1 (Brazylia) Okres obserwacji: łącznie 5 miesięcy – (co najmniej) 1 miesiąc, w czasie którego wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową, a następnie 4 miesiące leczenia po randomizacji Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>			
POPULACJA			
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek; ⊕ klirens kreatyniny ≤ 25 ml/min/1,73 m². <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ choroby metaboliczne (kataboliczne), cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, nadciśnienie złośliwe. 			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana VLPD+KA	Grupa kontrolna LPD	
Liczba chorych	12	12	
Mężczyźni, n (%)	7 (58,3)	8 (66,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	49,7 (11,3)	43,9 (16,3)	
Pierwotna choroba nerek, n (%)	Naczyniowe stwardnienie nerek związane z nadciśnieniem	7 (58,3)	3 (25,0)
	Przewlekłe zapalenie kłębuszków nerkowych	0 (0,0)	3 (25,0)
	Przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek	1 (8,3)	2 (16,7)
	Nieokreślona/inna	3 (25,0)	1 (8,3)
Klirens kreatyniny, średnia (SD) [ml/min]	16,7 (5,3)*	17,8 (2,9)*	

Feiten 2005 [45]		
METODYKA		
Proteinuria, średnia (SD) [g/24h]	1,25 (1,5)	0,66 (0,5)
Indeks masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m²]	24,7 (2,9)	25,5 (4,8)
INTERWENCJA		
<p>W fazie początkowej badania wszyscy chorzy stosowali dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg idealnej m.c./dobę).</p> <p>Interwencja badana: VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce liczonej jako 1 tabletki/5 kg idealnej m.c./dobę, podzielonej na trzy dawki przyjmowane w trakcie posiłku.</p> <p>Interwencja kontrolna: LPD, czyli dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg idealnej m.c./dobę, z czego 50% to wysoko wartościowe białko.</p> <p>Wartość energetyczna diet w obu grupach wynosiła 126-146 kJ/kg idealnej m.c./dobę, co odpowiada 30-35 kcal/kg idealnej m.c./dobę.</p> <p>Chorzy mogli stosować witaminy z grupy B, żelazo (58% chorych w grupie badanej, 33% w grupie kontrolnej), diuretyki (96% chorych przyjmowało furosemid), leki hipotensyjne (92% chorych), w tym ACEI (33% chorych w grupie badanej, 42% w grupie kontrolnej), węglan wapnia (8% chorych w grupie badanej, 25% w grupie kontrolnej) i leki wiążące fosforany.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena funkcji nerek na podstawie wartości eGFR; ⊗ suplementacja żelaza i wapnia; ⊗ w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: BMI, TSF, MAMC, masę tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masę ciała, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, stężenie glukozy w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy oraz w moczu, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie triglicerydów w surowicy, stężenie albumin w surowicy oraz PTH; ⊗ w ramach <i>adherence/compliance</i> oceniano: nPNA, spożycie białka i podaż energii, a także zawartość wapnia i fosforu w diecie. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane w innym niż najdłuższy okres obserwacji, tj. oceniane w czasie 2 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w ramach oceny bezpieczeństwa: BMI, TSF, MAMC, masę tkanki tłuszczowej, beztłuszczową masę ciała; ⊗ w ramach <i>adherence/compliance</i>: nPNA, spożycie białka i podaż energii, a także zawartość wapnia i fosforu w diecie. 		

*na podstawie klirensu kreatyniny autorzy publikacji wnioskuje, że 75% chorych była w stadium 4. PChN

7.6.2. Badanie *Mircescu 2007*

<i>Mircescu 2007</i> [51]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, jednoośrodkowe, otwarte Badanie <i>Mircescu 2007</i> jest pilotażowym badaniem <i>Garneata 2016</i> Opis metody randomizacji: nie, randomizacja w stosunku 1:1 Zaślepienie: brak Opis metody zaślepienia: n/d, podano jednak informację, że komisja etyczna nie była świadoma przydziału chorych do grup Opis utraty chorych z badania: tak, w grupie badanej 1/27 (3,7%) z powodu zaprzestania stosowania interwencji, w grupie kontrolnej 7/26 (26,9%) także z powodu zaprzestania stosowania interwencji Skala Jadad: 2/5 Wyniki dla populacji ITT: analizy odnoszące się do pierwszorzędnego punktu końcowego zostały wykonane dla populacji ITT oraz PP, pozostałe analizy zostały wykonane wyłącznie dla populacji PP Klasyfikacja AOTMiT: IIA Sponsor: b/d Liczba ośrodków: 1 (Rumunia) Okres obserwacji: łącznie 60 tygodni (13,8 mies.), w tym 12 tygodni (2,8 mies.) fazy początkowej (ang. <i>baseline phase</i>), w której oceniano chorych pod względem kryteriów włączenia Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (eGFR $< 0,5$ ml/s, co odpowiada eGFR < 30 ml/min, co obliczono na podstawie wzoru MDRD; ⊕ stabilna funkcja nerek przez ≥ 12 tyg. przed rozpoczęciem badania (redukcja eGFR ≤ 4 ml/min w ciągu roku); ⊕ proteinuria < 1 g/g kreatyniny w moczu; ⊕ dobry stan odżywienia (SGA = A/B oraz stężenie albumin w osoczu > 35 g/l [3,5 g/dl]); ⊕ deklaracja przestrzegania zaleceń dotyczących diety. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze ($> 145/85$ mm Hg); ⊕ istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych); ⊕ zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (anoreksja, mdłości); ⊕ powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia). 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana VLPD+KA	Grupa kontrolna LPD
Liczba chorych	27	26
Mężczyźni, n (%)	17 (63,0)	15 (57,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	55,0 (12,7)	53,6 (11,0)
Pierwotna choroba nerek, n (%) [% z publikacji]	Pierwotne nefropatie kłębuszkowe	15 (57,7) [57]*
	Nefropatie cewkowo-śródmiaższowe	7 (26,9) [28]*
	16 (59,3)	7 (26,9) [27]*

Mircescu 2007 [51]			
	Choroby naczyniowe	1 (3,7) [5]*	1 (3,8) [6]*
	Choroby dziedziczne/wrodzone	2 (7,4) [6]*	2 (7,7) [7]*
	Inne choroby nerek	1 (3,7) [3]*	1 (3,8) [2]*
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		17,9 (4,8)	16,1 (4,8)
SGA A, n (%)		23 (85,2)	21 (80,8)
Indeks masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m ²]		23,6 (3,4)	22,9 (4,7)
Poziom albumin w osoczu, średnia (SD) [g/dl]		3,9 (0,3)	4,1 (0,7)
CRP, mediana (rozstęp ćwiartkowy) [mg/l]		4,0 (2,0; 8,0)	4,0 (3,0; 7,0)
INTERWENCJA			
<p>W fazie początkowej badania wszyscy chorzy rozpoczęli konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg idealnej m.c./dobę).</p> <p>Interwencja badana: VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® - 1 kapsułka** na każde 5 kg idealnej m.c. dziennie.</p> <p>Interwencja kontrolna: LPD, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) zawierająca wysoko wartościowe białka.</p> <p>Dopuszczalne odstępstwo od zaleceń dietetycznych (białko i kcal) wynosiło ± 10%.</p> <p>Chorzy w razie potrzeby mogli także przyjmować witaminy rozpuszczalne w wodzie, preparat Venofer® (żelazo + sacharoza), leki hipotensyjne (89% chorych w grupie badanej, 87% w grupie kontrolnej), w tym ACEI (65% chorych w grupie badanej, 70% w grupie kontrolnej) oraz węglan wapnia.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoczęcie terapii nerkozastępczej; ⊗ ocena funkcji nerek (proteinuria, eGFR, pogorszenie ogólnej funkcji nerek); ⊗ ciśnienie krwi (średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi); ⊗ potrzeba stosowania leków hipotensyjnych (ogółem oraz ACEI/ARB); ⊗ w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), BMI, TSF, MAMC, stężenie limfocytów, stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie mocznika w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie produktów przemian wapniowo-fosforanowych, aktywność fosfatazy zasadowej, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie albumin w surowicy, zdarzenia niepożądane oraz zgony; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>) – spożycie białka i podaż energii. <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane w innym niż najdłuższy okres obserwacji, tj. oceniane w czasie od 1 do 10 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoczęcie terapii nerkozastępczej; ⊗ ocena funkcji nerek (eGFR). 			

*w publikacji podano jedynie odsetki chorych, które są rozbieżne z podanymi powyżej (uzyskanymi w wyniku przeliczenia odsetka na liczbę chorych a następnie znów na odsetek chorych), co może wynikać z braku możliwości oceny wszystkich chorych w grupie badanej (N=27) i kontrolnej (N=26)

**autorzy badania używają określenia „kapsułka”, prawdopodobnie chodzi jednak o tabletkę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Ketosteril® występuje w postaci tabletek powlekanych

7.6.3. Badanie *Garneata 2016*

<i>Garneata 2016</i> [47]		
METODYKA		
Badanie randomizowane, kontrolowane, jednośrodkowe, otwarte		
Opis metody randomizacji: nie, randomizacja w stosunku 1:1		
Zaślepienie: brak		
Opis metody zaślepienia: n/d		
Opis utraty chorych z badania: tak, w grupie badanej 3/104 (2,9%) z powodu nieprzestrzegania diety, w grupie kontrolnej 4/103 (3,9%) także z powodu nieprzestrzegania diety		
Skala Jadad: 2/5		
Wyniki dla populacji ITT: analizy odnoszące się do pierwszorzędnego punktu końcowego zostały wykonane dla populacji ITT oraz PP, pozostałe analizy zostały wykonane wyłącznie dla populacji PP		
Klasyfikacja AOTMiT: IIA		
Sponsor: Brak		
Liczba ośrodków: 1 (Rumunia)		
Okres obserwacji:		
36 miesięcy przed randomizacją, w których oceniano chorych pod względem kryteriów włączenia:		
33 miesiące fazy początkowej (ang. <i>enrollment</i>),		
3 miesiące fazy przedwstępnej (ang. <i>run-in-period</i>);		
15 miesięcy po randomizacji:		
3 miesiące fazy wstępnej (ang. <i>pre-assessment phase</i>),		
12 miesięcy fazy oceniającej (ang. <i>assessment phase</i>).		
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
⊕ dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 4. lub 5. (eGFR <30 ml/min w ciągu roku);		
⊕ stabilna funkcja nerek (redukcja eGFR <4 ml/min w ciągu roku, proteinuria <1 g/g kreatyniny w moczu, SGA = A/B, stężenie albumin w osoczu $\geq 3,5$ g/dl) przez ≥ 12 tyg. przed rozpoczęciem badania;		
⊕ deklaracja przestrzegania zaleceń dotyczących diety oraz przyjmowania suplementu diety.		
Kryteria wykluczenia:		
⊕ źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze ($\geq 145/85$ mm Hg);		
⊕ istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych);		
⊕ zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (anoreksja, mdłości);		
⊕ powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia).		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana VLPD+KA	Grupa kontrolna LPD
Liczba chorych	104	103
Mężczyźni, n (%)	65 (62,5)	61 (59,2)
Wiek, mediana (95% CI) [lata]	55,2 (b/d)	53,6 (b/d)
Pierwotna choroba nerek, n (%)	Nefropatie kłębuszkowe	61 (58,7)
	Nefropatie cewkowo-śródmiaższowe	59 (57,3)
		28 (26,9)
		28 (27,2)

Garneata 2016 [47]			
Funkcjonowanie nerek, mediana (95% CI)	eGFR [ml/min]	18,0 (15,5; 20,1)	17,9 (14,3; 19,3)
	Proteinuria [g/dobę]	0,88 (0,79; 0,96)	0,88 (0,82; 0,96)
INTERWENCJA			
<p>W fazie przedwstępnej wszyscy chorzy rozpoczęli konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p>Interwencja badana: VLPD+KA, wegetariańska bardzo niskobiałkowa dieta (0,3 g białka/kg idealnej m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce 0,125 g/kg idealnej masy ciała.</p> <p>Interwencja kontrolna: LPD, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c. i 30 kcal/kg m.c./dobę) zawierająca wysoko wartościowe białka.</p> <p>Dopuszczalne odstępstwo od zaleceń dietetycznych (białko i kcal) wynosiło 10%.</p> <p>Chorzy w razie potrzeby mogli także przyjmować witaminy rozpuszczalne w wodzie, wit. D (22% chorych w grupie badanej, 54% w grupie kontrolnej), żelazo, diuretyki, leki hipotensyjne (88% chorych w grupie badanej, 93% w grupie kontrolnej), w tym ACEI (71% chorych w grupie badanej, 70% w grupie kontrolnej), statyny, fibryny, węglan wapnia (49% chorych w grupie badanej, 51% w grupie kontrolnej), wodorowęglan sodu (29% chorych w grupie badanej, 51% w grupie kontrolnej), stymulatory erytropoezy i leki wiążące fosforany.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ progresja PChN (np. rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub >50% redukcja początkowego GFR) – złożony punkt końcowy; ⊗ rozpoczęcie terapii nerkozastępczej; ⊗ >50% redukcja początkowego GFR; ⊗ ocena funkcji nerek (proteinuria i eGFR); ⊗ ciśnienie krwi (średnie ciśnienie krwi, optymalna kontrola ciśnienia krwi); ⊗ potrzeba stosowania leków hipotensyjnych (ogółem i ACEI/ARB); ⊗ suplementacja wodorowęglanu sodu; ⊗ suplementacja witaminy D; ⊗ suplementacja wapnia; ⊗ w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano: prawidłowy stan odżywienia (A wg SGA), BMI, TSF, MAMC, stężenie mocznika w surowicy, stężenie kwasu moczowego w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie CRP, stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, stężenie potasu w surowicy, stężenie albumin w surowicy, zdarzenia niepożądane oraz zgony; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>) – spożycie białka i podaż energii; <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe oceniane w innym niż najdłuższy okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena funkcji nerek (proteinuria oceniana w czasie 3, 6, 9 i 12 mies. oraz eGFR oceniany w czasie od 1 do 14 mies.); ⊗ ciśnienie krwi (średnie ciśnienie krwi oceniane w czasie 3, 6, 9 i 12 mies.); ⊗ w ramach oceny bezpieczeństwa parametry oceniane w czasie 3, 6, 9 i 12 mies. tj.: stężenie mocznika w surowicy, stężenie kwasu moczowego w surowicy, równowagę kwasowo-zasadową, stężenie wapnia w surowicy, stężenie fosforanów w surowicy, stężenie CRP, stężenie potasu w surowicy, stężenie albumin w surowicy; ⊗ stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (ang. <i>adherence/compliance</i>) – spożycie białka przedstawione w czasie od 1 do 14 mies. 			

7.6.4. Badanie Milovanova 2018

Milovanova 2018 [50]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, kontrolowane, jednośrodkowe, otwarte</p> <p>Opis metody randomizacji: nie,</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, w badaniu nie utracono żadnego chorego;</p> <p>Skala Jadad: 2/5 (brak opisu metody randomizacji, brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: analizy zostały wykonane dla populacji ITT, wszystkich chorych zrandomizowanych;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p> <p>Sponsor: Russian Science Foundation (grant naukowy);</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Rosja);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ okres skringowy: 6 miesięcy – 237 chorych; ⊗ faza przedwstępna (ang. <i>run-in period</i>) – ocena chorych pod względem kryteriów włączenia (stosowania się do zaleceń): 1 miesiąc (konwencjonalna dieta niskobiałkowa: 0,6 g białka/kg m.c.) + 1 miesiąc (konwencjonalna dieta niskobiałkowa: 0,6 g białka/kg m.c. + preparat ketoanalogów aminokwasów) – 79 chorych; ⊗ faza po randomizacji: 14 miesięcy; <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania 3b. lub 4. (wg kryteriów KDIGO 2012). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rozpoznanie cukrzycy; ⊗ wiek < 18 lub > 65 lat; ⊗ ciężka przewlekła niewydolność serca (III-IV klasa NYHA); ⊗ nawrotowa stabilna klinicznie dusznica bolesna (III-IV klasa CCS) lub ostry zespół wieńcowy; ⊗ nowotwory; ⊗ układowe choroby autoimmunizacyjne; ⊗ zakażenia; ⊗ wskaźnik BMI > 30 kg/m²; ⊗ nadciśnienie tętnicze ($> 160/100$ mmHg); ⊗ stężenie hemoglobiny (< 110 g/l); ⊗ proteinuria (> 1 g/dobę); ⊗ ciąża; ⊗ przeszczepienie nerki w wywiadzie; ⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych; ⊗ niestosowanie się do diety niskobiałkowej. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana LPD+KA	Grupa kontrolna LPD
Liczba chorych	42	37
Mężczyźni, n (%)	22 (52,4)	19 (51,4)
Wiek, mediana (95% CI) [lata]	41,1 (18,0; 64,3)	42,0 (18,2; 63,8)
Pierwotna choroba nerek, n (%)	22 (52,4)	20 (54,1)
	Przewlekłe zapalenie kłębuszków nerwowych	20 (54,1)

Milovanova 2018 [50]			
	Nefropatie cewkowo-śródmiaższowe	20 (47,6)	17 (45,9)
Funkcjonowanie nerek, mediana (95% CI)	eGFR [ml/min]	35,1 (19,8; 43,4)	34,9 (20,1; 44,1)
	Proteinuria [g/dobę]	0,81 (0,1; 0,9)	0,69 (0,0; 0,9)
Wskaźnik masy ciała (BMI), mediana (95% CI) [kg/m ²]		24,4 (23,2; 29,1)	25,0 (23,9; 30,1)
Zawartość masy mięśniowej, mediana (95% CI) [%]	Mężczyźni	35,1 (3,4; 38,9)	35,4 (33,5; 39,1)
	Kobiety	27,2 (25,1; 29,4)	26,9 (24,9; 29,7)
Skurczowe ciśnienie tętnicze, średnia (95% CI) [mmHg]		126,0 (110,0; 143,0)	123,0 (109,0; 145,0)
Centralne ciśnienie tętnicze, mediana (95% CI), [mmHg]		115,0 (109,5; 130,0)	113,0 (107,0; 129,5)
Optymalne ciśnienie tętnicze, n (%)		38 (90,5)	33 (89,2)
Ustabilizowana choroba wieńcowa (I-II klasa CCS), n (%)		4 (9,5)	3 (8,1)
Przewlekła, ustabilizowana niewydolność serca (I-II klasa NYHA), n (%)		1 (2,4)	0 (0,0)
Parametry laboratoryjne, mediana (95% CI)	Stężenie hemoglobiny [g/l]	114,0 (110,0; 122,0)	115,0 (110,5; 123,5)
	Stężenie fosforanów w surowicy [mmol/l]	1,41 (1,21; 1,55)	1,39 (1,2; 1,58)
	Całkowite stężenie wapnia [mmol/l]	2,27 (2,19; 2,37)	2,29 (2,21; 2,36)
	Stężenie albumin [g/l]	38,48 (36,7; 44,3)	39,43 (36,9; 45,2)
	Całkowite stężenie białka [g/l]	76,6 (74,9; 83,4)	77,3 (75,6; 84,1)
	Stężenie trójglicerydów [mmol/l]	1,11 (1,00; 2,10)	1,2 (1,02; 2,00)
	Stężenie transferyny [g/l]	2,91 (2,10; 3,61)	3,00 (2,7; 3,6)
	Stężenie PTH [pg/ml]	67,0 (45,0; 115,6)	69,5 (55,5; 127,6)
	Mocznik w surowicy [mmol/l]	7,8 (7,2; 8,6)	8,1 (7,4; 8,8)
	Kwas moczowy w surowicy [μmol]	435 (397; 481)	450 (399; 479)
	Standardowe stężenie wodorowęglanu w surowicy [mmol/l]	23,1 (19,0; 26,0)	24,0 (20,0; 25,8)
	Stężenie CRP [mg/l]	4,1 (3,6; 5,0)	4,0 (3,8; 5,1)
	Stężenie czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) [pg/ml]	97,0 (67,0; 360,5)	85,9 (59,0; 337,5)
	Stężenie białka Klotho [pg/ml]	429,9 (368,5; 517,1)	433,2 (373,2; 534,2)

Milovanova 2018 [50]			
Równocześnie stosowane leki, n (%)	ACEI lub ARB	4 (9,5)	3 (8,1)
	Leki hipotensyjne	35 (83,3)	31 (84,1)
	Związki wiążące fosfor	7 (16,2)	6 (16,4)
	Preparaty witaminy D	10 (23,8)	9 (24,3)
INTERWENCJA			
<p>W fazie przedwstępnej wszyscy chorzy rozpoczęli konwencjonalną dietę niskobiałkową (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu ≤800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p>W drugim miesiącu do diety dodano preparat ketoanalogów aminokwasów (0,1 g/kg m.c./dobę lub 1 pigułkę*/5 kg m.c./dobę (preparat Ketosteril®).</p> <p>Interwencja badana: LPD+KA, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu ≤800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę) wzbogacona ketoanalogami niezbędnych aminokwasów – preparat Ketosteril® w dawce 0,1 g/kg m.c./dobę lub 1 pigułkę*/5 kg m.c./dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna: LPD, konwencjonalna dieta niskobiałkowa (0,6 g białka/kg m.c., w tym 0,3 g białka roślinnego oraz 0,3 g białka zwierzęcego, z całkowitą zawartością fosforu ≤800 mg/dobę oraz 34-35 kcal/kg m.c./dobę).</p> <p><u>Stosowanie się do zaleceń dietetycznych:</u></p> <p>Wartość energetyczność diety: 34-35 kcal/kg m.c./dobę.</p> <p>Średnia zawartość białka w diecie (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ grupa badana: 0,60 (0,58; 0,62); ⊗ grupa kontrolna: 0,61 (0,59; 0,62). 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena funkcji nerek (eGFR); ⊗ ocena gospodarki wapniowo-fosforowej; ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego; ⊗ ocena parametrów antropometrycznych; ⊗ ocena parametrów biochemicznych. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak. 			

*autorzy badania używają określenia „kapsułka”, prawdopodobnie chodzi jednak o tabletkę, ponieważ zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Ketosteril® występuje w postaci tabletek powlekanych

7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 44.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aparicio 2001</i> [53]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Dolecek 1995</i> [54]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Frohling 1989</i> [55]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Garneata 2013</i> [56]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Ko 2017</i> [57]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Mitch 2005</i> [58]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.
<i>Pancho 2013</i> [59]	Niewłaściwa metodyka	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji, pomimo podjętych wszelkich prób (kontakt z czasopismem, autorami publikacji, bibliotekami).
<i>Zarazaga 2001</i> [60]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.

Tabela 45.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (przedstawiono sumaryczne zestawienie kryteriów wykluczenia dla pierwotnego i nowego przeglądu z uwagi na fakt, iż w ramach nowego przeglądu systematycznego w ramach analizy pełnych tekstów oceniano głównie już pierwotnie uwzględnione publikacje, pod kątem spełniania przez nich poszerzonych kryteriów włączenia, nowe publikacje nie oceniane w pierwotnej wersji raportu oznaczono komentarzem)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aparicio 1988</i> [61]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Chorzy przed badaniem stosowali dietę o ograniczonym spożyciu białka w ilości <1,0 g/kg m.c./dobę. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 4. stadium choroby (średni GFR 19 ml/min).
<i>Aparicio 2000</i> [62]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne. Podczas fazy badania, w której stosowano ketoanalogi aminokwasów stosowano preparat Cetolog®. Ponadto chorzy przed badaniem stosowali dietę o ograniczonym spożyciu białka w ilości 0,85 g/kg m.c./dobę. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 13 ml/min).
<i>Attman 1979</i> [63]	Niewłaściwa interwencja	Preparat o innym składzie niż Ketosteril®.
<i>Baillet 2001</i> [64]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Chorzy przed badaniem stosowali dietę o średnim spożyciu białka w ilości 0,8 g/kg m.c./dobę. Nie podano informacji na temat długości trwania diety o takiej podaży białka. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 13,2 ml/min).
<i>Barsotti 1985</i> [65]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne. Nie podano informacji na temat stosowania preparatu ketoanalogów aminokwasów.
<i>Barsotti 1981</i> [66]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie podano nazwy stosowanego w badaniu preparatu ketoanalogów aminokwasów. Podano wyłącznie jego dawkowanie w przeliczeniu na mg/kg m.c. chorego. W badaniu oceniano wyniki dla 3 grup, chorzy na którzy stosowali standardową dietę niskobiałkową, chorzy stosujący dietę VLPD o zawartości białka 0,2 g/kg + preparat ketoanalogów, chorzy dializowani.
<i>Barsotti 1998a</i> [67]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Barsotti 1998b</i> [68]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Bauerdick 1978</i> [69]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano VLPD+Ketosteril® względem VLPD+alfa hydroksyanalogi aminokwasów.
<i>Bellizzi 2007</i> [71]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Bellizzi 2015</i> [72]	Niewłaściwa interwencja	Preparaty ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril® i Alfa Kappa®) o niesprecyzowanym składzie jakościowym i ilościowym. Ponadto nie podano liczby chorych przyjmujących poszczególne preparaty.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bellizzi 2018</i> [70]	Niewłaściwa metodyka	Badanie kohortowe porównujące stosowanie preparatu Ketosteril® u chorych z PChN względem chorych z PChN ze współtowarzyszącą cukrzycą. Ponadto nie podano informacji na temat stosowania się do zaleceń ograniczenia spożycia białka w diecie przed rozpoczęciem badania.
<i>Bergesio 2001</i> [73]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o niesprecyzowanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Bergesio 2005</i> [74]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Bergstrom 1989</i> [75]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Aminess-N®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Brunori 2007</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Chang 2009</i> [77]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, w którym chorym podawano Ketosteril®, jednakże łącznie z dietą o średniej zawartości białka 0,65 g/kg m.c./dobę. Przed rozpoczęciem stosowania preparatu zawartość białka w diecie wynosiła 0,68 g/kg m.c./dobę. U około 50% chorych występowała cukrzyca.
<i>Chauveau 2003</i> [78]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Chorzy przed zastosowaniem preparatu Ketosteril® nie otrzymali zaleceń co do podaży białka w diecie. Ocena w momencie rozpoczęcia terapii wskazywała na średnią wartość 0,8 g/kg m.c./dobę, niemniej jednak nie znana była długość trwania diety o takiej podaży białka w diecie. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 15 ml/min).
<i>Ciardella 1986</i> [79]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym oraz dieta o nieznanym poziomie podaży białka.
<i>Coggins 1994</i> [80]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym. Ponadto, GFR mieściło się w bardzo szerokich granicach (od 7,5 do 80) – PChN stadium 2. do 5.
<i>Combe 1993</i> [81]	Niewłaściwa interwencja	W ramach badania podawano kolejno preparat Ketosteril® (1988-1990), a następnie Clintec® (1990-1992). Wyniki analizowano dla pełnego okresu obserwacji dla obu preparatów łącznie. Przed badaniem chorzy byli na diecie z ograniczeniem białka, jednak w ilości co najmniej 0,8 g/kg m.c./dobę.
<i>Combe 1995</i> [82]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Cetolog®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Coresh 1995</i> [83]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Cupisti 2004a</i> [84]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Cupisti 2004b</i> [85]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>David 2016</i> [86]	Niewłaściwa populacja	Badanie prospektywne w którym analizowano dane dla 2 retrospektywnie wyodrębnionych grup chorych, stosujących w poprzednich 12 miesiącach preparat Ketosteril® z dietą o zawartości białka 0,4-0,6 g/kg m.c./dobę lub dietę o zawartości białka 0,6-0,8 g/kg m.c./dobę. Jednakże w badaniu nie podano informacji na temat stosowanej diety przed rozpoczęciem terapii ocenianym preparatem. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. Jak wskazują autorzy badania ze względu na retrospektywny charakter zbierania danych odnośnie diety ocena stosowania się chorych do zaleceń jest utrudniona ponieważ była ona oceniana na podstawie deklaracji chorych (i wynosiła 80%, nie można stwierdzić jakie były odchylenia w wartości spożywanego białka). W badaniu uczestniczyli chorzy w 5. stadium choroby (GFR <15 ml/min).
<i>De Precigout 2000</i> [87]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Chorzy przed zastosowaniem preparatu Ketosteril® nie otrzymali zaleceń co do podaży białka w diecie. Ocena w momencie rozpoczęcia terapii wskazywała na średnią wartość 0,8 g/kg m.c./dobę, niemniej jednak nie znana była długość trwania diety o takiej podaży białka. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 14 ml/min).
<i>Di Iorio 1996</i> [88]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano chorych o różnym stopniu zaawansowania PChN. Stosowano preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Di Iorio 2003</i> [90]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Di Iorio 2012</i> [91]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Di Iorio 2013</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Duenhas 2013</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. Ocena 30-dniowej diety ubogobiałkowej z zastosowaniem preparatu Ketosteril® przed terapią nerkozastępczą. Chorzy przed rozpoczęciem terapii stosowali dietę ze średnią podażą białka 0,82 g/kg m.c./dobę. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 12 ml/min), zakwalifikowani to RRT u których zastosowano dietę z ketoanalogami w oczekiwaniu na utworzenie przetoki żylna-tętniczej lub treningu w zakresie dializy otrzewnowej.
<i>Frohling 1980</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu stosowali dietę VLPD+Ketosteril®, a także preparat EAA (ang. <i>essential amino acids</i> – aminokwasy egzogenne) – EAS-Oral®, natomiast przed badaniem stosowali dietę VLPD+EAA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Frohling 1984</i> [94]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Gennari 2006</i> [95]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Gin 1994</i> [96]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, w ramach którego u 10/17 chorych stosowanym preparatem był Ketosteril®, natomiast u 7 chorych stosowano preparat CSW®. Wyniki podano łącznie. Ponadto w okresie przed stosowaniem preparatów podaż białka w diecie wynosiła <1,0 g/kg m.c./dobę
<i>Glabska 2009</i> [97]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Gretz 1985</i> [98]	Niewłaściwa interwencja	W grupie badanej przyjmowano preparat ketoanalogów aminokwasów inny niż Ketosteril® – Ketoprelen®. Ponadto grupę kontrolną stanowili chorzy stosujący dietę bez restrykcji białkowych.
<i>Gretz 1987</i> [99]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Ultramin®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®. Ponadto, w grupie kontrolnej chorzy stosowali dietę bez restrykcji białkowych.
<i>Gretz 1983</i> [100]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Ultramin®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®. Ponadto, w grupie kontrolnej chorzy stosowali dietę bez restrykcji białkowych.
<i>Herselman 1995</i> [101]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych o stosowaniu u chorych suplementacji ketoanalogów aminokwasów.
<i>Imai 1986</i> [102]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównano grupę chorych stosujących LPD, w której preparat ketoanalogów aminokwasów przyjmowało jedynie 2 chorych, względem chorych stosujących dietę bez restrykcji białkowych.
<i>Jiang 2009</i> [104]	Niewłaściwa interwencja	W grupie badanej preparat Ketosteril® stosowano razem z dietą o zawartości białka na poziomie 0,6-0,8 g/kg m.c./dobę. Chorzy stosujący dializę otrzewnową.
<i>Jiang 2010</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post hoc</i> badania <i>Jiang 2009</i>
<i>Jungers 1987</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	W grupie chorych stosujących suplementację ketoanalogów aminokwasów było jedynie 9 chorych. Ponadto, chorzy przyjmowali średnio 11 tabl./dobę (zgodnie z ChPL Ketosteril® zalecane minimum to 12 tabl.).
<i>Kampf 1980</i> [106]	Niewłaściwa interwencja	Ketosteril® w dawce 7,194 g/dobę, podczas gdy zgodnie z ChPL Ketosteril® dawka minimalna to 12 tabl., czyli 7,56 g/dobę.
<i>Klahr 1996a</i> [108]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Klahr 1996b</i> [109]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów wyprodukowany przez Ross Laboratories o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Klahr 1994</i> [107]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów wyprodukowany przez Ross Laboratories o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kopple 1997</i> [110]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów wyprodukowany przez Ross Laboratories o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>LaFage 1992</i> [111]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne oceniające preparat Ketosteril®+VLPD. Przed badaniem chorzy byli na diecie z ograniczeniem białka, jednak autorzy wskazali, iż była to ilość wyższa niż 0,8 g/kg m.c./dobę. W badaniu uczestniczyli głównie chorzy w 5. stadium choroby (średni GFR 13,2 ml/min).
<i>Levey 1996</i> [112]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów wyprodukowany przez Ross Laboratories o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Malvy 1999</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Brak fazy początkowej badania (ang. <i>run-in</i>), w której oceniano by przestrzeganie zaleceń żywieniowych przez chorych. Ponadto, stosowano Ketosteril® o sumarycznej masie ketoanalogów aminokwasów równej 600 mg/1 tabletkę, podczas gdy w <i>ChPL Ketosteril®</i> masa ta równa jest 630 mg/ 1 tabletkę.
<i>Marzocco 2013</i> [114]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Alfa Kappa®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®; analiza <i>post hoc</i> badania <i>Di Iorio 2012</i> .
<i>Menon 2009</i> [115]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów wyprodukowany przez Ross Laboratories o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Monzani 1997</i> [116]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Peuchant 1997</i> [117]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Cetolog®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Piccoli 2013</i> [118]	Niewłaściwa interwencja	Ketosteril® w dawce 1 tabl./10 kg m.c., co odpowiada 7 tabl./70 kg m.c./dobę, co jest niezgodne z dawkowaniem opisanym w <i>ChPL</i> (12-24 tabl./dobę).
<i>Piccoli 2016</i> [119]	Niewłaściwa interwencja	Ketosteril® bądź Alfa-Kappa® o niesprecyzowanym składzie ilościowym i jakościowym.
<i>Poleć 1971</i> [120]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych o stosowaniu u chorych suplementacji ketoanalogów aminokwasów. Ponadto, badanie jest opisem 2 przypadków.
<i>Prakash 2004</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane porównujące preparat Ketosteril® łącznie z dietą VLPD względem diety o zawartości białka 0,6 g/kg m.c./dobę. Jednakże w badaniu nie podano informacji na temat stosowanej diety przed rozpoczęciem terapii ocenianym preparatem, a także przestrzegania zaleceń żywieniowych przez chorych. Co więcej u ponad połowy chorych występowała cukrzyca, jako podłoże PChN. W badaniu uczestniczyli chorzy w 4.-5. stadium choroby (średni GFR 25-30 ml/min).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Satirapoj 2018</i> ⁵¹ [125]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące stosowanie preparatu Ketosteril® łącznie z VLDP względem LDP (0,6 g/kg m.c./dobę). W badaniu nie podano informacji na temat wcześniejszego stosowania diety o ograniczonej podaży białka. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. Ponadto w badaniu uczestniczyło 44-61% chorych z cukrzycą. W badaniu uczestniczyli chorzy w 3.-5. stadium choroby (średni GFR 40 ml/min).
<i>Schauder 1980</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	<10 chorych w grupie.
<i>Schmicker 1986</i> [123]	Niewłaściwa populacja	Badanie porównujące preparat Ketosteril® (i/lub preparat EAA: EAS-oral®) z dietą o ograniczonej zawartości białka (0,4 g/kg m.c./dobę) względem diety o obniżonej zawartości białka (0,6 g/kg m.c./dobę). Przed badaniem chorzy nie przestrzegali diety o obniżonej zawartości białka. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli chorzy w bardzo zaawansowanym stadium choroby o czym świadczy stężenie kreatyniny na średnim poziomie 8 mg/dl.
<i>Schmicker 1987</i> [124]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym. Ponadto, w grupie kontrolnej chorzy przyjmowali VLPD+EAA.
<i>Snetselaar 1994</i> [126]	Niewłaściwa interwencja	Preparaty ketoanalogów aminokwasów (wyprodukowane przez Laboratories Cernep Synthelabo i KabiVitrum) o nieznanym składzie jakościowym. Preparaty podawano w dawce 1,4 g/5 kg m.c./dobę, co nie odpowiada dawkowaniu w <i>ChPL Ketosteril®</i> (0,54 – 1,08 g/kg m.c./dobę).
<i>Teodoru 2018</i> [127]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne. W badaniu nie podano informacji na temat wcześniejszej dietoterapii (spożycie białka z dietą). Populację w badaniu stanowili chorzy ze współistniejącą cukrzycą.
<i>Teplan 2003</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	W grupie chorych przyjmujących preparat Ketosteril® (nie podano składu ilościowego i jakościowego) stosowano epoetynę (ograniczenie spożycia białka wynosiło 0,6 g/kg m.c./dobę).
<i>Teplan 2001</i> [129]	Niewłaściwa interwencja	W grupie chorych przyjmujących preparat Ketosteril® stosowano równocześnie erytropoetynę (ograniczenie spożycia białka wynosiło 0,6 g/kg m.c./dobę).
<i>Teplan 2008</i> [130]	Niewłaściwa populacja	Badanie randomizowane przeprowadzone z udziałem chorych z otyłością (wskaźnik BMI ≥ 30 kg/m ²). Ponadto u chorych występowała proteinuria (3,8-3,9 g/dobę). Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wykluczały włączanie chorych z nieprawidłowym wskaźnikiem BMI oraz proteinurią ≥ 1 g/g kreatyniny w moczu.

⁵¹ nie oceniana w pierwotnej wersji raportu

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Teschan 1998</i> [131]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Cetolog®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż preparat Ketosteril®.
<i>Trevino-Becerra 2002</i> [132]	Niewłaściwa populacja	<10 chorych w grupie
<i>Vendrely 2003</i> [133]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano stosowanie preparatu Ketosteril® łącznie z dietą VLDL względem diety o zawartości białka ma poziomie 0,89 g/kg m.c./dobę przed terapią nerkozastępczą. W badaniu nie podano informacji na temat zawartości białka w diecie przed leczeniem. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli chorzy w 4.-5. stadium choroby (GFR <25 ml/min).
<i>Walser 1999</i> [134]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów (Cetolog®) o innym składzie jakościowym i ilościowym niż Ketosteril®.
<i>Wardak 2007</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	Preparat ketoanalogów aminokwasów o nieznanym składzie jakościowym i ilościowym.
<i>Wu 2017</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Spośród 1483 pacjentów, jedynie 5 było chorych na PChN.
<i>Xiao 1991</i> [137]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych o stosowaniu u chorych suplementacji ketoanalogów aminokwasów, w grupie kontrolnej przyjmowano VLPD+EAA.
<i>Zemchenkov 2016</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W grupie badanej stosowano preparat ketoanalogów łącznie z dietą LPD (nie podano w jednoznaczny sposób, iż był to preparat Ketosteril®). W badaniu nie podano informacji na temat zawartości białka w diecie przed leczeniem. Dlatego też nie może być spełniony warunek wcześniejszego przestrzegania ubogobiałkowej diety przez chorego. W badaniu uczestniczyli chorzy w 3b.-5. stadium PChN. U około 14% chorych występowała cukrzyca, a średnia wartość proteinurii wynosiła powyżej 1.
<i>Zhang 2016</i> [139]	Niewłaściwa interwencja	W grupie badanej preparat Ketosteril® stosowano u chorych, u których średnia zawartość białka w diecie wynosiła 0,75 g/kg m.c./dobę. W grupie kontrolnej zawartość białka w diecie wynosiła >1 g/kg m.c./dobę. Co więcej przed badaniem podaż białka w diecie u wszystkich chorych wynosiła >1 g/kg m.c./dobę.

7.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 46.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 47.
Skala AMSTAR2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze		Tak		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Nie		
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków/dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka/umiarkowana/niska/bardzo niska			

- ⊗ przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляdu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- ⊗ przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляdu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

Tabela 48.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 49.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska

Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 51.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 52.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu „czas do zdarzenia”

Publikacja	OBS	Populacja	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			Prawdopodobieństwo	N	Prawdopodobieństwo	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –									

Tabela 53.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Publikacja	OBS	Populacja	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –									

Tabela 54.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Publikacja	OBS	Populacja	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego								

7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 55.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3.4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3, 7.4
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.10, 3.11, 3.12, 3.13 i 3.15
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 3.3.1
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.1, 3.2, 3.4.3 i 7.7

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały 3.7.1, 3.8.1 i 7.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały 3.7.1, 3.8.1 i 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały 3.7.2, 3.8.2 i 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdział 3.10, 3.11, 3.12, 3.13 i 3.15
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.14

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I (wersja pierwotna)	21
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I (nowy przegląd) ..	22
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II (wersja pierwotna)	26
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II (nowy przegląd)	28
Tabela 5. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych <i>Feiten 2005, Mircescu 2007 i Garneata 2016</i>	39
Tabela 6. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	43
Tabela 7. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	47
Tabela 8. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>Feiten 2005, Mircescu 2007 i Garneata 2016</i>	70
Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Feiten 2005, Mircescu 2007 i Garneata 2016</i> wg Cochrane Collaboration	74
Tabela 10. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych <i>Milovanova 2018</i>	79
Tabela 11. Punkty końcowe oceniane w badaniu <i>Milovanova 2018</i> włączonym do analizy.....	81
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>Milovanova 2018</i> wg Cochrane Collaboration	91
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	93
Tabela 14. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji początkowego wyniku eGFR.....	97

Tabela 15. Częstość występowania konieczności rozpoczęcia RRT lub >50% redukcji początkowego wyniku eGFR.....	99
Tabela 16. Częstość występowania konieczności rozpoczęcia RRT z podziałem na powody	100
Tabela 17. Częstość występowania pogorszenia funkcji nerek.....	100
Tabela 18. Średnie parametrów określających funkcjonowanie nerek.....	101
Tabela 19. Mediany parametrów określających funkcjonowanie nerek	102
Tabela 20. Średnie parametrów ciśnienia krwi.....	103
Tabela 21. Częstość występowania optymalnego ciśnienia tętniczego u chorych	104
Tabela 22. Częstość stosowania leków hipotensyjnych.....	104
Tabela 23. Średnia liczba stosowanych leków hipotensyjnych	105
Tabela 24. Częstość stosowania suplementacji.....	106
Tabela 25. Mediany dawek stosowanych suplementacji	107
Tabela 26. Częstość występowania prawidłowego stanu odżywienia (A) w skali SGA	108
Tabela 27. Średnie wartości parametrów antropometrycznych	110
Tabela 28. Mediany parametrów biochemicznych	113
Tabela 29. Częstość występowania zmiany wartości parametrów biochemicznych ...	119
Tabela 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	119
Tabela 31. Średnie parametrów określających funkcjonowanie nerek.....	121
Tabela 32. Częstość stosowania leków związanych z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforowej	121
Tabela 33. Ocena parametrów ryzyka sercowo-naczyniowego.....	122



Tabela 34. Ocena wskaźnika zwapnienia zastawki serca oraz częstość występowania przerostu lewej komory serca	123
Tabela 35. Częstość stosowania leków hipotensyjnych.....	124
Tabela 36. Średnie wartości wapnia i fosforu w diecie	133
Tabela 37. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla produktu leczniczego Ketosteril® w populacji docelowej ...	148
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	150
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym).....	151
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym).....	152
Tabela 41. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (pierwotna wersja analizy)	153
Tabela 42. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych (wyszukiwanie po zmianie kryteriów w programie lekowym)	154
Tabela 43. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	156
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	172
Tabela 45. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (przedstawiono sumaryczne zestawienie kryteriów wykluczenia dla pierwotnego i nowego przeglądu z uwagi na fakt, iż w ramach nowego przeglądu systematycznego w ramach analizy pełnych tekstów oceniano głównie już pierwotnie uwzględnione publikacje, pod kątem spełniania przez nich poszerzonych kryteriów włączenia, nowe	

publikacje nie oceniane w pierwotnej wersji raportu oznaczono komentarzem)	173
Tabela 46. Kryteria Cook.....	180
Tabela 47. Skala AMSTAR2.....	180
Tabela 48. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	182
Tabela 49. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	182
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	183
Tabela 51. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	184
Tabela 52. Wzór tabeli do ekstrakcji danych typu „czas do zdarzenia”	186
Tabela 53. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	186
Tabela 54. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	186
Tabela 55. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	187

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	24
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II (pierwotna wersja raportu).....	32
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II (przegląd po zmianie kryteriów programu lekowego).....	33

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)”, Analiza weryfikacyjna*, Nr: AOTMiT-OT-4351-28/2015
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
3. Aguirre R. D. B., *Predialytic Treatment in CKD Patients*, Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
4. Aguirre R. D. B., *The Chronic Kidney Disease in Mexico*, Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
5. Aparicio M., *Are Supplemented Low-Protein Diets Nutritionally Safe?* Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
6. Aparicio M., Chauveau P., de Precigout V. i in., *Nutrition and Outcome on Renal Replacement Therapy of Patients with Chronic Renal Failure Treated by a Supplemented Very Low Protein Diet*, J Am Soc Nephrol 2000, 11: 708–716
7. Borek P., Chmielewski M., *Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*, Forum Nefrologiczne 2014, 7: (2): 75–80
8. Bellizzi V., Cupisti A., Locatelli F. i in., *Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience*, MC Nephrology 2016, 17: 77
9. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
10. Conway J.M., Norris K.H., Bodwell C.E.: *A new approach for estimation of body composition: infrared interactance*. American Journal of Clinical Nutrition 1984, 40, 1123-1130. str. 1128
11. Cronin R., Henrich W., *Protein catabolic rate in maintenance dialysis*, 2009 <https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2009/12/pcr.pdf> (data dostępu: 08.10.2018 r.)
12. Cupisti A., *Italy – Clinical Studies on Protein Restriction in Diabetic Nephropathy Patients – Keto Acid Therapy and Its Efficacy*, Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
13. Dziadek K., Gajowniczek E., Banasik M., *Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą w leczeniu chorych z przewlekłą*

niewydolnością nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, 2018 r.

14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
15. Chernecky C., Berger B. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures*, wyd. Saunders, 2012, ISBN: 9781455706945
16. Drabczyk R., Hiperfosfatemia, <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/176031,hiperfosfatemia> (data dostępu: 6.08.2019 r.)
17. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 01.10.2018 r.)
18. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
19. Jankowski P., Czarnecka D., *Centralne ciśnienie tętnicze. Obecny stan wiedzy, Nadciśnienie tętnicze rok 2013, tom 17, nr 6* https://journals.viamedica.pl/arterial_hypertension/article/download/38312/26934 (data dostępu: 6.08.2019 r.)
20. Jarosz M., Rychlik E., Stoś K. i in., *Normy żywienia dla populacji Polski*, Instytut Żywności i Żywienia 2017
21. Johansen KL, Lee C., Body composition in chronic kidney disease, *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):268-75. doi: 10.1097/MNH.000000000000120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778545/> (data dostępu: 6.08.2019 r.)
22. Kiciński P., Kołodziejczyk B., Jaroszynski A., Książek A., *Przydatność wybranych wskaźników elektrokardiograficznych w diagnostyce przerostu lewej komory serca u pacjentów hemodializowanych*, NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 55-58 <http://www.wple.net/nefrologia/nef2010/2-2010/55-58.pdf> (data dostępu: 6.08.2019 r.)
23. Kidney Disease Improving Global Outcome, *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, *Kidney International Supplements* 2013, 3 (1): 1-163

-
24. Kamocki Z., *Niedożywienie: występowanie, przyczyny, następstwa. Rodzaje niedożywienia. Ocena stanu odżywienia*, II Klinika Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Białystok 24.11.2012.
 25. Kokot F., Hyla-Klekot L., *Czynnik wzrostowy fibroblastów 23 – co nowego?*, NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 213-215 http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2014/a-nefro-4-2014/213-215.pdf (data dostępu 6.08.2019 r.)
 26. Levey A., Inker L., Matsushita K. *GFR Decline as an End Point for Clinical Trials in CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration*, Am J Kidney Dis. 2014; 64 (6): 821-835
 27. Małyżko J., *Białko Klotho a przewlekła choroba nerek*, Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 2, 69–73 https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne/article/viewFile/10435/8905 (data dostępu 6.09.2019 r.)
 28. Mitch W. E., *Dietary Therapy in CKD Patients – The Current Status*, Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
 29. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 01.10.2018 r.)
 30. Ostachowska-Gąsior A. (dr n. med.), *Antropometryczna ocena stanu odżywienia*, Uniwersytet Jagielloński; <http://www.zhid.wl.cm.uj.edu.pl/documents/2225372/69562839/Antropometryczna-ocena-stanu-odzywienia.pdf> (data dostępu: 08.03.2018 r.)
 31. Ostrowski G., Kościelska M., *Rozpoznawanie i leczenie niedoboru żelaza w przewlekłej chorobie nerek*, NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 178-180 http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/178-180.pdf (data dostępu: 6.08.2019 r.)
 32. Pedersen L. Pedersem S.M., *Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays*, Clinical Biochemistry 46 (2013) 1079–1083
 33. Pędzich E., Śmigielski C., Gaciong Z., *Ciśnienie centralne jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych*, Nadciśnienie tętnicze rok 2006, tom 10, nr 5 <https://pdfs.semanticscholar.org/fb13/44b565e4feda438425152ccacb05652e0d86.pdf> (data dostępu: 6.08.2019 r.)
-

-
34. Rojek A., Cholewińska D., Rosłonkiewicz K., Świerblewska E., *Miejsce echokardiografii w diagnostyce i terapii nadciśnienia tętniczego*, Choroby Serca i Naczyń 2007, tom 4, nr 2, 70–77
https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/download/12130/10008 (data dostępu: 6.08.2019 r.)
35. 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
36. Shea B.J., Reeves B.C, Wells G., i in., *AMSTAR2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ. 2017 Sep 21; 358: j4008
37. Szczeklik A., Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2014
38. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
39. Witkowska-Sędek E., Kądziela K., Miszkurka G., Pyrżak B., *Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) – nowy ważny czynnik w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej*, Postępy Nauk Medycznych, t. XXVII, nr 10B, 2014 http://www.pnmedycznych.pl/wp-content/uploads/2015/01/pnm_2014_10b_014_018.pdf (data dostępu: 6.08.2019 r.)
40. Wyld M., Morton R. L., Hayen A. i in., *A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments*, PLoS Med. 2011, 9 (9): e1001307
41. Zakar G., *Eight Years of Ketosteril® Treatment in Hungary*, Am J Nephrol 2005, 25 (suppl 1): 1–28
42. Zakar G., *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*, Wiener Klinische Wochenschrift 2001, 113 (17-18): 688-694 (abstract)
43. Zou Di., Wu W., He J., i in., *The role of klotho in chronic kidney disease*, Zou et al. BMC Nephrology (2018) 19: 285
-

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198535/pdf/12882_2018_Article_1094.pdf
(data dostępu 6.08.2019 r.)

Badania włączone do analizy:

44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketosteril® (otrzymane od Zamawiającego)
45. Feiten S. F., Draibe S. A., Duenhas M. R. i in., *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: 129–136
46. Fouque D., Laville M., *Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3., nr. artykułu: CD001892
47. Garneata L., Stancu A., Dragomir D. i in., *Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression*, J Am Soc Nephrol 27: 2164–2176, 2016
48. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. *Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018*, Issue 10. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub4
49. Jiang Z., Zhang X., Yang L. i in., *Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*, Int Urol Nephrol 2016, 48: 409–418
50. Milovanova L., Fomin V., Moiseev S. i in., *Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study*, Clinical and Experimental Nephrology 2018, doi: 10.1007/s10157-018-1591-1. [Epub ahead of print]
51. Mircescu G., Garneata L., Hildegard Stancu S., Capusa C., *Effects of a Supplemented Hypoproteic Diet in Chronic Kidney Disease*, Journal of Renal Nutrition 2007, 17 (3): 179-188
52. [REDACTED]

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap I:

53. Aparicio M., Chauveau P., Combe C. I., *Are supplemented low-protein diets nutritionally safe?* American Journal of Kidney Diseases 2001, 37 (1 SUPPL. 2): S71-S76

-
54. Dolecek T. A., Olson M. B., Caggiula A. W. i in., *Registered dietitian time requirements in the Modification of Diet in Renal Disease Study*, Journal of the American Dietetic Association 1995, 95: 1307-1312
55. Frohling P. T., Lindenau K., Vetter K. i in., *What can be safely said about predialysis treatment?* Blood Purification 1989, 7 (1): 28-32
56. Garneata L., Mircescu G., *Effect of Low-Protein Diet Supplemented With Keto Acids on Progression of Chronic Kidney Disease*, Journal of renal nutrition 2013, 23 (3): 210-213
57. Ko G. J., Obi Y., Tortorici A. R., Kalantar-Zadeh K., *Dietary protein intake and chronic kidney disease*, Current opinion in clinical nutrition and metabolic care 2017, 20 (1): 77-85
58. Mitch W. E., *Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease*, Kidney International (Supplement) 2005, 67 (94): 133-135
59. Pancho G. A. O., Paningbatan J. C., Shiu L. A. B., *A meta-analysis on keto analogues and low protein diet in the retardation of progression of kidney failure in chronic kidney disease*, Phillippine Journal of Internal Medicine 2013, 51: 3
60. Zarazaga A., Garcia-De-Lorenzo L., Garcia-Luna P. P. i in., *Nutritional support in chronic renal failure: systematic review*, Clinical Nutrition 2001, 20 (4): 291-299

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap II:

61. Aparicio M., Bouchet J. L., Gin H. i in., *Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients*, Nephron 1988, 50 (4): 288-291
62. Aparicio M., Chauveau P., De Precigout V. i in., *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
63. Attman P. O., Bucht H., Isaksson B., Uddebom G., *Nitrogen balance studies with amino acid supplemented low-protein diet in uremia*, American Journal of Clinical Nutrition 1979, 32 (10): 2033-2039
64. Baillet L., Rigalleau V., Aparicio M. i in., *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
-



-
65. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. i in., *Restoration of blood levels of testosterone in male uremics following a low protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues*, Contrib Nephrol. 1985, 49: 63-69
66. Barsotti G., Cupisti A., Ferdeghini M. i in., *Circulating levels of IGF-I in patients with chronic uremia on conservative dietary treatment*, Renal Failure 1998, 20 (2): 357-360
67. Barsotti G., Cupisti A., Morelli E. i in., *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
68. 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
69. Bauerdick H., Spellerberg P., Lamberts B., *Therapy with essential amino acids and their nitrogen-free analogues in severe renal failure*, American journal of clinical nutrition 1978, 31 (10): 1793-1796
70. Bellizzi V., Calella P., Hernandez J. i in., *Safety and effectiveness of low-protein diet supplemented with ketoacids in diabetic patients with chronic kidney disease*, BMC Nephrology 2018, 19 (1): 1-11
71. Bellizzi V., Chiodini P., Cupisti A. i in., *Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study*, Nephrology dialysis transplantation 2015, 30 (1): 71-77
72. Bellizzi V., Iorio B. R., Nicola L. i in., *Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease*, Kidney international 2007, 71 (3): 245-251
73. Bergesio F., Monzani G., Ciuti R. i in., *Autoantibodies against oxidized LDL in chronic renal failure: Role of renal function, diet, and lipids*, Nephron 2001, 87 (2): 127-133
74. Bergesio F., Monzani G., Guasparini A. i in., *Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: The role of dietary treatment*, Clinical Nephrology 2005, 64 (2): 103-112
75. Bergstrom M. J., Alvestrand A., Bucht H., Gutierrez A., *Stockholm clinical study on progression of chronic renal failure – an interim report*, Kidney international 1989, 27 (5): 110-114;
-

-
76. Brunori G., Viola B. F., Parrinello G. i in., *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 2007, 9 (5): 569-580
 77. Chang J. H., Kim D. K., Park J. T. i in., *Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet*, Nephrology 2009, 14 (8): 750-757
 78. Chauveau P., Vendrely B., El Haggan W. i in., *Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA*, J Ren Nutr 2003, 13 (4): 282-7
 79. Ciardella F., Morelli E., Niosi F. i in., *Effects of a low phosphorus, low nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues on serum triglycerides of chronic uremic patients*, Nephron 1986, 42 (3): 196-9
 80. Coggins C. H., Dwyer J. T., Greene T. i in., *Serum lipid changes associated with modified protein diets: results from the feasibility phase of the Modification of Diet in Renal Disease Study*, American journal of kidney diseases 1994, 23 (4): 514-523
 81. Combe C., Deforges-Lasseur C., Caix J. i in., *Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure*, Nephrology Dialysis Transplantation 1993, 8 (5): 412-418
 82. Combe C., Morel D., De Precigout V. i in., *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
 83. Coresh J., Walser M., Hill S. i in., *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
 84. Cupisti A., D'Alessandro C., Morelli E. i in., *Nutritional status and dietary manipulation in predialysis chronic renal failure patients*, Journal of Renal Nutrition 2004, 14 (3): 127-133
 85. Cupisti A., Licitra R., Chisari C. i in., *Skeletal muscle and nutritional assessment in chronic renal failure patients on a protein-restricted diet*, Journal of internal medicine 2004, 255 (1): 115-124
 86. David C., Peride I., Niculae A. i in., *Very low protein diets supplemented with ketoanalogues in ESRD predialysis patients and its effect on vascular stiffness and AVF Maturation*, BMC Nephrology 2016, 17 (1), numer artykułu: 131
-

-
87. De Precigout V., Chauveau P., Delclaux C. i in., *No change of hyperleptinemia despite a decrease in insulin concentration in patients with chronic renal failure on a supplemented very low protein diet*, American Journal of Kidney Diseases 2000, 36 (6): 1201-1206
88. Di Iorio B. R., Bellizzi V., Bellasi A. i in., *Phosphate attenuates the anti-proteinuric effect of very low-protein diet in CKD patients*, Nephrology Dialysis Transplantation 2013, 28 (3): 632-640
89. Di Iorio B. R., Minutolo R., Nicola L. i in., *Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure*, Kidney international 2003, 64 (5): 1822-1828
90. Di Iorio B., Bruno A., Altieri C. i in., *Urinary aluminum excretion in patients with chronic renal failure in treatment with conventional low-protein diet and ketoanalog supplementation: Hormonal changes?* Trace Elements and Electrolytes 1996, 13 (3): 143-146
91. Di Iorio B., Micco L., Torraca S. i in., *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
92. Duenhas M., Goncalves E., Dias M. i in., *Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with ketoacids (VLPD+KA)*, Clinical Nephrology 2013, 79 (5): 387-393
93. Fröhling P. T., Schmicker R., Kokot F. i in., *Influence of phosphate restriction, keto-acids and vitamin D on the progression of chronic renal failure*, Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc. 1985, 21: 561-6
94. Fröhling P. T., Schmicker R., Vetter K. i in., *Conservative treatment with ketoacid and amino acid supplemented low-protein diets in chronic renal failure*, American Journal of Clinical Nutrition 1980, 33 (7): 1667-1672
95. Gennari F. J., Hood V. L., Greene T. i in., *Effect of dietary protein intake on serum total CO₂ concentration in chronic kidney disease: modification of Diet in Renal Disease study findings*, Clinical journal of the American Society of Nephrology 2006, 1 (1): 52-57
96. Gin H., Combe C., Rigalleau V. i in., *Effects of a low-protein, low-phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure*, American Journal of Clinical Nutrition 1994, 59 (3): 663-666
-

-
97. Głabska D., Narojek L., Wardak J., Rojek-Trebicka J., *Analysis of the food rations of predialysis patients with chronic renal failure receiving essential amino acid ketoanalogues*, Rocz Panstw Zakl Hig. 2009, 60 (3): 285-8
98. Gretz N., Korb E., Strauch M., *Low-protein diet supplemented by keto acids in chronic renal failure: a prospective controlled study*, Kidney international 1983, 16 (1-3): 263-7
99. Gretz N., Meisinger E., Strauch M., *Influence of diet and underlying renal disease on the rate of progression of chronic renal failure*, Infusionsther Klin Ernahr 1987, 14 (5): 21-5
100. 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
101. Herselman M. G., Albertse E. C., Lombard C. J. i in., *Supplemented low-protein diets--are they superior in chronic renal failure?* South African medical journal 1995, 85 (5): 361-365
102. Imai E., Ando A., Mikami H. i in., *Effects of a low protein diet and essential amino acid supplementation therapy on the progression of chronic renal failure*, Nihon Jinzo Gakkai Shi 1986, 28 (3): 273-80
103. Jiang N., Qian J., Lin A. i in., *Improved plasma amino acids pattern following 12 months of supplemented low-protein diet in peritoneal dialysis patients*, Renal Failure 2010, 32: 709-715
104. Jiang N., Qian J., Sun W. i in., *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
105. Jungers P., Chauveau P., Ployard F. i in., *Comparison of ketoacids and low protein diet on advanced chronic renal failure progression*, Kidney International 1987, 32 (suplement 22): 67-71
106. 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
-



-
107. Klahr S., Levey A. S., Beck G. J. i in., *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*, New England journal of medicine 1994, 330 (13): 877-884
108. Klahr S., *Primary and secondary results of the modification of diet in renal disease study*, Miner Electrolyte Metab. 1996, 22 (1-3): 138-42
109. Klahr S., *Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease*, Kidney international 1996, 49 (6): 1783-1786
110. Kopple J. D., Levey A. S., Greene T. i in., *Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study*, Kidney International 1997, 52 (3): 778-791
111. LaFage M. H., Combe C., Fournier A., Aparicio M., *Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy*, Kidney International 1992, 42 (5): 1217-1225
112. Levey A. S., Adler S., Caggiula A. W. i in., *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 1996, 27 (5): 652-663
113. Malvy D., Maingourd C., Pengloan J. i in., *Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure*, Journal of the american college of nutrition 1999, 18 (5): 481-486
114. Marzocco S., Dal Piaz F., Micco L. i in., *Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease*, Blood purification 2013, 35 (1-3): 196-201
115. Menon V., Kopple J. D., Wang X. i in., *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, 53 (2): 208-217
116. Monzani G., Bergesio F., Ciuti R. i in., *LP(A) levels: Effects of progressive chronic renal failure and dietary manipulation*, Journal of Nephrology 1997, 10 (1): 41-45
117. Peuchant E., Delmas-Beauvieux M. C., Dubourg L. i in., *Antioxidant effects of a supplemented very low protein diet in chronic renal failure*, Free Radic Biol Med. 1997, 22 (1-2): 313-20
-

-
118. Piccoli G. B., Ferraresi M., Deagostini M. C. i in., *Vegetarian low-protein diets supplemented with keto analogues: A niche for the few or an option for many?* Nephrology Dialysis Transplantation 2013, 28 (9): 2295-2305
119. Piccoli G. B., Nazha M., Capizzi I. i in., *Diet as a system: an observational study investigating a multi-choice system of moderately restricted low-protein diets*, BMC Nephrology 2016, 17 (1): 1-11
120. Poleć R., Kociszewski J., *Special low-protein diets in treatment of chronic renal failure*, Wiad Lek. 1971, 1, 24 (17):1629-33
121. Prakash S., Pande D. P., Sharma S. i in., *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
122. Schauder P., Matthaei D., Henning H. V. i in., *Blood levels of branched-chain amino acids and alpha-ketoacids in uremic patients given keto analogues of essential amino acids*, American Journal of Clinical Nutrition 1980, 33 (7): 1660-1666
123. Schmicker R., Froehling P. T., Goetz K. H. i in., *Influence of low protein diet supplemented with amino acids and keto acids on the progression of chronic renal failure*, Contrib Nephrol. 1986, 53: 121-7
124. Schmicker R., Vetter K., Lindenau K. i in., *Conservative long-term treatment of chronic renal failure with keto acid and amino acid supplementation*, Infusionstherapie und Klinische Ernährung – Forschung und Praxis 1987, 14 (suplement 5): 34-38
125. Satirapoj B., Vongwattana P., Supasyndh O., *Very low protein plus ketoacid analogs of essential amino acids supplement to retard chronic kidney disease progression*, Kidney Res Clin Pract 2018, 37: 384-392
126. Snetselaar L., Dwyer J., Adler S. i in., *Reduction of dietary protein and phosphorus in the Modification of Diet in Renal Disease Feasibility Study. The MDRD Study Group*, Journal of the american dietetic association 1994, 94 (9): 986-90
127. Teodoru I., Rusu E., Radulian G., *A 4 years study in diabetic chronic kidney disease patients on ketoaminoacids treatment in bucharest. Results after 1-year follow-up*, Farmacia 2018, 66 (2): 296-301
-

-
128. Teplan V., SchŘck O., Knotek A. i in., *Effects of low-protein diet supplemented with ketoacids and erythropoietin in chronic renal failure: a long-term metabolic study*, *Annals of transplantation* 2001, 6 (1): 47-53
129. Teplan V., SchŘck O., Knotek A. i in., *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): 26-30
130. Teplan V., SchŘck O., Racek J. i in., *Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: a randomized controlled trial*, *Wiener klinische wochenschrift* 2008, 120 (15-16): 478-485
131. Teschan P. E., Beck G. J., Dwyer J. T., Greene T., *Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study*, *Clinical nephrology* 1998, 50 (5): 273-283
132. Trevino-Becerra A., Romero Lopez J., Alanis L. M. I., *Ketoanalogues and a very-low-protein diet diminish serum cholesterol in pre-dialysis patients*, *Dialysis and Transplantation* 2002, 31 (1): 25-26+62
133. Vendrely B., Chauveau P., Barthe N. i in., *Nutrition in hemodialysis patients previously on a supplemented very low protein diet*, *Kidney International* 2003, 63 (4): 1491-1498
134. Walser M., Hill S., *Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet?* *Journal of the American Society of Nephrology* 1999, 10 (1): 110-116
135. 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
136. Wu C.-H., Yang Y.-W., Hung S.-C. i in., *Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease*, *PLoS ONE* 2017, 12 (5): e0176847
137. Xiao H. W., *An approach to the appropriate dosage of essential amino acids in the treatment of chronic renal failure*, *J Tongji Med Univ* 1991, 11 (4): 240-3
138. Zemchenkov A., Konakova I. N., *Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia – City nephrology registry data for outpatient clinic*, *BMC nephrology* 2016, 17 (1): 267-270
-



-
139. Zhang J., Xie H., Fang M. i in., *Keto-supplemented Low Protein Diet: a Valid Therapeutic Approach for Patients with Steroid-resistant Proteinuria during Early-stage Chronic Kidney Disease*, Journal of nutrition, health & aging 2016, 20 (4): 420-427
-