



IGNORANTIA NOCET

Ketosteril<sup>®</sup> (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 problemu decyzyjnego  
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](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 08.08.2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto: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. analiza problemu decyzyjnego 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"> <li>⊕ Kontrola jakości;</li> <li>⊕ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja analizy;</li> <li>⊕ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊕ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊕ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊕ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊕ Opis interwencji;</li> <li>⊕ Opis komparatora.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Definicja .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Etiologia i patogenezą .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3. Rozpoznawanie .....</b>	<b>16</b>
<b>3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....</b>	<b>20</b>
<b>3.4.2. Rokowanie i powikłania .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4.3. Monitorowanie postępów choroby .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5.1. Epidemiologia .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5.2. Obciążenie chorobą .....</b>	<b>29</b>
<b>3.6. Aktualne postępowanie medyczne .....</b>	<b>30</b>
<b>3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.....</b>	<b>30</b>
<b>3.7. Wybór populacji docelowej.....</b>	<b>39</b>

---

---

<b>4. Interwencja – Ketosteril® stosowany w ramach diety o obniżonej podaży białka</b>	<b>42</b>
<b>4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Ketosteril®</b>	<b>44</b>
<b>4.1.1. Rekomendacja i stanowisko AOTMiT</b> .....	<b>44</b>
<b>4.1.2. Rekomendacja zagranicznej organizacji</b> .....	<b>48</b>
<b>5. Komparator</b> .....	<b>49</b>
5.1. Dieta niskobiałkowa .....	54
<b>6. Efekty zdrowotne</b> .....	<b>57</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>61</b>
<b>8. Kierunki analiz</b> .....	<b>62</b>
8.1. Analiza kliniczna .....	62
8.2. Analiza ekonomiczna .....	66
<b>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</b> .....	<b>67</b>
<b>9. Załączniki</b> .....	<b>69</b>
9.1. Projekt programu lekowego (wersja pierwotna) .....	69
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	72
<b>10. Spis tabel</b> .....	<b>73</b>
<b>11. Bibliografia</b> .....	<b>75</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ACR	ang. <i>albumin-to-creatinine ratio</i> – wskaźnik albumina/kreatynina
ADRReports	ang. <i>european database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AER	ang. <i>albumin excretion rate</i> – wskaźnik wydalania albuminy z moczem
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AND	ang. <i>Academy of Nutrition and Dietetics</i> – Amerykańska Akademia Żywności i Dietetyki (dawniej <i>American Dietetic Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Dietetyczne)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCAA	ang. <i>branch chain aminoacids</i> – aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BUN	ang. <i>blood urea nitrogen</i> – stężenie azotu mocznikowego w surowicy
CCr	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
CG	ang. <i>Cockcroft-Gault</i> – wzór Cockcroft'a-Gault'a służy do obliczania klirensu kreatyniny w osoczu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD-EPI	ang. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> – stowarzyszenie epidemiologów ds. przewlekłych chorób nerek
EFSA	ang. <i>European Food Safety Authority</i> – Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
ESPEN	ang. <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i> – Europejskie Towarzystwo Żywności Klinicznej i Metabolizmu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IŻŻ	Instytut Żywności i Żywienia
KA	ketoanalogi aminokwasów
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i> – poprawa globalnych wyników w chorobach nerek
LPD	ang. <i>low protein diet</i> – dieta niskobiałkowa
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
MDRD	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> – modyfikacja diety w chorobach nerek
NKF KDOQI	ang. <i>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i> – inicjatywa poświęcona badaniu skutków choroby nerek
nPCR	ang. <i>normalised protein catabolic rate</i> – znormalizowany współczynnik katabolizmu białek
nPNA	ang. <i>normalized protein nitrogen appearance</i> – znormalizowany stosunek azotu białkowego
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
PDCAAS	ang. <i>protein digestibility-corrected amino acid score</i> – wskaźnik wartości odżywczej białka
PNN	Przewlekła Niewydolność Nerek
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowanego jego jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RDA	ang. <i>Recommended Dietary Allowance</i> – poziom spożycia pokrywający zapotrzebowanie prawie wszystkich (97,5%) zdrowych osób
SCr	ang. <i>serum creatinine</i> – stężenie kreatyniny w surowicy
SGA	ang. <i>Subjective Global Assessment</i> – subiektywna globalna skala oceny stanu odżywienia
SNN	Schyłkowa Niewydolność Nerek
sVLPD	ang. <i>supplemented very low protein diet</i> – dieta bardzo niskobiałkowa suplementowana niezbędnymi aminokwasami
UKRA	ang. <i>United Kingdom Renal Association</i> – stowarzyszenie ds. chorób nerek w Wielkiej Brytanii
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VLPD	ang. <i>very low protein diet</i> – dieta bardzo niskobiałkowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZKKMdM	Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD 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 określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, opis interwencji oraz technologii opcjonalnej.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

### POPULACJA

Analiza problemu decyzyjnego wykonana została dla populacji dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego

---

---

lub niewystarczającego metabolizmu białek, zgodnie ze wskazaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Ketosteril®*).

### Aktualne postępowanie medyczne

Postępowanie medyczne obejmuje przede wszystkim interwencję dietetyczną polegającą na obniżeniu spożycia białka. Najczęściej zaleca się dietę niskobiałkową (LPD, ang. *low protein diet*) opartą na podaży protein w zakresie 0,6-0,8 g/kg/dobę. Inną opcją terapeutyczną jest zastosowanie diety bardzo niskobiałkowej (VLPD, ang. *very low protein diet*), co jednak możliwe jest tylko wraz z podażą ketoanalogów aminokwasów. Zaleca się ją ze względu na ryzyko niedożywienia oraz obecne zaburzenia metaboliczne u chorych z PChN (Przewlekłą Chorobą Nerek) w stadium 3.-4.

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 bardzo niskobiałkowej wzbogaconej o analogi aminokwasów nieposiadające grup aminowych. Wytyczne zagraniczne i polskie wskazują, iż nie powinno się stosować podaży białka niższej niż 0,6 g/kg/dzień bez suplementacji ketoanalogami aminokwasów (KA). Zastosowanie ketoanalogów pozwala uzupełnić ewentualne niedobory białkowe bez ryzyka obciążenia organizmu nadmiarem reszt azotowych.

### Wybór populacji docelowej

W pierwotnej wersji raportu HTA populację docelową określono jak poniżej.

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Ketosteril® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Ketosteril®*). Stanowią ją dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Ketosteril® stosuje się w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości  $\leq 40$  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 niniejszej analizie są 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 rozważyć stosowanie opiniowanej technologii to chorzy, których nie kieruje się jeszcze na RRT.

Na etapie konsultacji programu lekowego z ekspertami zostały wprowadzone znaczące zmiany w treści programu poszerzające populację o chorych w 3. stadium zaawansowania PChN (oraz dodatkowe zmiany będące konsekwencją zmiany opisu populacji). W związku z tym w ramach niniejszej analizy wprowadzono odpowiednie uzupełnienia, poprzez stworzenie dodatkowych rozdziałów lub podrozdziałów dotyczących poszerzonej populacji tj. 3.-5. stadium zaawansowania PChN, u chorych których nie kieruje się jeszcze na RRT.

## INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą stosowany w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

## KOMPARATOR

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest dieta niskobiałkowa.

W pierwotnej wersji analizy jako komparator zdefiniowano zawartość białka w diecie równą **0,6 g/kg m.c./dobę**, ponieważ jest to najniższa wartość do jakiej można bezpiecznie obniżyć poziom białka w diecie bez bezwzględnej konieczności suplementacji niezbędnych aminokwasów. Jednocześnie wartość taka stanowiła kryterium wejściowe do programu lekowego, tj. chorzy przed włączeniem do programu lekowego musieli przestrzegać przez 3 miesiące takiej właśnie diety.

---

---

Zmiana zapisów programu lekowego związana z populacją spowodowała jednocześnie zliberalizowanie zapisu odnośnie kryterium podaży białka przed włączeniem do programu lekowego na 0,8 g/kg m.c./dobę. Tym samym zmiana ta będzie miała bezpośredni wpływ na wybór komparatora, którzy dla populacji w 3.-5. stadium zaawansowania PChN należy zdefiniować jako podaż białka nie wyższą niż **0,8 g/kg m.c./dobę**.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

### **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz z wykorzystaniem punktów końcowych odnoszących się do progresji PChN (konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej i redukcji eGFR), oceny funkcji nerek, ciśnienia krwi, potrzeby przyjmowania leków hipotensyjnych i suplementów, a także częstości występowania zgonów, parametrów antropometrycznych, prawidłowego stanu odżywienia, kontroli zaburzeń metabolicznych, stosowania się do zaleceń terapeutycznych oraz oceny zdarzeń niepożądanych. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na progresję choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

### **Rodzaj i jakość dowodów**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

---

---

## DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) stosowanego łącznie z bardzo niskobiałkową dietą względem wybranego komparatora tj. diety niskobiałkowej.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieje badanie *Garneata 2016*. Jest to randomizowane, otwarte, jednośrodkowe badanie prowadzone z udziałem 207 chorych z PChN. Badanie to będzie najprawdopodobniej stanowiło podstawę analizy klinicznej, ponieważ umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą względem niskobiałkowej diety. Dla tego badania powstało także badanie pilotażowe – przedstawione w publikacji *Mircescu 2007*, które będzie analizowane w dalszej części raportu. Odnaleziono również randomizowane badania *Feiten 2005*. Ocena punktów końcowych w tym badaniu została przeprowadzona w krótkim horyzoncie czasowym, jednak może ono dostarczać cennych informacji i uzupełniać wnioski pochodzące z badań opisywanych wyżej.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w populacji docelowej. Analiza zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla produktu leczniczego Ketosteril® (KA, ketoanalogi aminokwasów) stosowanego w leczeniu chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊗ proponowana interwencja (I);
  - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Definicja

Przewlekła choroba nerek to wieloobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w mięszu nerek. Dokładna definicja PChN została opracowana przez Amerykańską Narodową Fundację Nefrologiczną w ramach inicjatywy poświęconej badaniu skutków choroby nerek (NKF-KDOQI, ang. *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcome Quality Initiative*) w 2002 roku, a następnie potwierdzona i zaakceptowana przez międzynarodowe gremium KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcome – poprawa globalnych wyników w chorobach nerek*) na całym świecie. Zgodnie z tą terminologią, PChN to utrzymujące się >3 miesiące nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia:

- ⊕ obniżona wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*) – GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- ⊕ obecność jednego lub więcej spośród wskaźników uszkodzenia nerek, tj.:
  - ⊕ albuminuria (wydalanie albuminy z moczem (AER, ang. *albumin excretion rate*) ≥30 mg/dobę; wskaźnik albumina/kreatynina (ACR, ang. *albumin-to-creatinine ratio*) ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol));
  - ⊕ nieprawidłowy osad moczu;
  - ⊕ nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych;
  - ⊕ nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym;
  - ⊕ nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych;
  - ⊕ stan po przeszczepieniu nerki [28, 32, 36].

Przewlekłą chorobę nerek podzielono na 5 stadiów, w zależności od stopnia wydolności nerek mierzonego za pomocą GFR [32].

**Tabela 1.**  
**Stadia zaawansowania PChN określone na podstawie GFR**

Kategoria	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Opis	Inne używane pojęcia
G1	≥90	Prawidłowe lub podwyższone GFR	Uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, bądź uszkodzenie widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	Nieznacznie obniżone GFR*	Utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	Nieznaczne do umiarkowanego obniżenie GFR*	Jawna wyrównana niewydolność nerek
G3b	30-44	Umiarkowane do ciężkiego obniżenie GFR*	
G4	15-29	Ciężkie obniżenie GFR*	Jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	Niewydolność nerek krańcowa, mocznica – jeśli występują objawy kliniczne niewydolności nerek	Schyłkowa niewydolność nerek

\*w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Król 2008* i *KDIGO 2012* [28, 32]

W przeszłości dla PChN stosowano określenie przewlekła niewydolność nerek (PNN). Nowa definicja jest jednak bardziej precyzyjna, obejmuje też w pierwszym stadium cechy uszkodzenia nerek, ale bez równoczesnego zaburzenia czynności nerek (tj. obniżenia współczynnika przesączania kłębuszkowego). Dopiero 4 kolejne etapy przewlekłej choroby nerek obejmują w całości dawniejsze pojęcie PNN (od G2 do G4), przy czym ostatni 5. etap to wspólna w obu klasyfikacjach schyłkowa niewydolność nerek wymagająca długotrwałej terapii nerkozastępczej. Podsumowując, PChN dzieli się na 5 stadiów, natomiast o PNN mówimy w stadiach 2-5 PChN [13, 37].

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012, leczenie nerkozastępcze można rozpocząć, gdy wystąpi co najmniej jedno z następujących wskazań: objawy podmiotowe lub przedmiotowe przypisywane schyłkowej niewydolności nerek (zapalenie błon surowiczych, zaburzenia kwasowo-zasadowe lub elektrolitowe, świąd skóry), niezdolność kontrolowania objętości wewnątrznaczyniowej lub ciśnienia krwi, postępujące niedożywienie odporne na interwencje żywieniowe lub upośledzenie funkcji poznawczych. Dializoterapię powinno się rozpocząć u chorych w stadium G4 z PChN i towarzyszącą cukrzycą. Należy jednak podkreślić, iż dializoterapia nie zawsze przypisywana jest stadium G5 PChN [13, 28].

---

## 3.2. Etiologia i patogeneza

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. Powstaje w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. W efekcie dochodzi do zmniejszenia liczby czynnych nefronów [52].

Większość przewlekłych chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu PChN gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, głównie drobno- i średnicząsteczkowe produkty przemiany białek. Zmniejsza się wytwarzanie przez nerki erytropoetyny, co wraz z innymi czynnikami (niedobór żelaza, utajona lub jawna utrata krwi, hamowanie czynności szpiku przez toksyny mocznicowe, skrócony okres przeżycia erytrocytów, niedobór kwasu foliowego i witaminy B12) prowadzi do niedokrwistości. Zmniejszona 1- $\alpha$ -hydroksylacja witaminy D w nerkach jest jedną z przyczyn hipokalcemii oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą zdolność utrzymywania prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi. Wskutek upośledzenia wydalania sodu i wody przez nerki (upośledzenie natriurezy ciśnieniowej), nadmiernego uwalniania przez nerki substancji kurczących naczynia (angiotensyny II, endoteliny 1), niedoboru czynników naczyniorozszerzających (m.in. tlenku azotu, prostaglandyn), wzmożonej aktywności układu współczulnego, zaburzeń hormonalnych i metabolicznych oraz zwiększania się sztywności ścian dużych tętnic rozwija się nadciśnienie tętnicze, które występuje u >90% chorych ze znacznie upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (odsetek ten maleje do 50% po rozpoczęciu hemodializ). Czynnikiem powodującym wzrost ciśnienia tętniczego jest też erytropoetyna stosowana w leczeniu niedokrwistości [10].

Do czynników ryzyka rozwoju PChN należą:

- ⊕ czynniki usposabiające:
  - ⊕ czynniki kliniczne – PChN w rodzinie, zmniejszona masa nerek, niska masa urodzeniowa;



- ⊗ czynniki socjodemograficzne – niektóre grupy etniczne (Afroamerykanie, Indianie, Latynosi, Azjaci, mieszkańcy wysp Oceanu Spokojnego), niski status socjoekonomiczny, podeszły wiek.
- ⊗ czynniki inicjujące:
  - ⊗ czynniki kliniczne – cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroby autoimmunologiczne, zakażenia ogólnoustrojowe, zakażenia układu moczowego, kamica układu moczowego, nefropatia zaporowa, nowotwory, ostra niewydolność nerek w wywiadzie, leki nefrotoksyczne [30].
  - ⊗ czynniki socjo-demograficzne – szkodliwy wpływ środowiska.

Badania w kierunku przewlekłej choroby nerek zaleca się także u chorych z zespołem metabolicznym, otyłych, z hiperlipidemią oraz uzależnionych od tytoniu [30].

### 3.3. Rozpoznawanie

U osób z grupy ryzyka badania w kierunku PChN wykonuje się co najmniej raz w roku. Powtarza się je, kiedy pojawią się nowe czynniki ryzyka bądź oznaki progresji choroby. Badania laboratoryjne, będące podstawą rozpoznania PChN, jeżeli ich wyniki były nieprawidłowe, przeprowadza się powtórnie po 3 miesiącach. U zdrowych osób spoza grupy ryzyka badania w kierunku PChN wykonuje się przynajmniej 3 razy w życiu: w okresie pokwitania – około 14 r.ż., w wieku dojrzałym – około 40 r.ż. oraz w wieku podeszłym, czyli po 65 r.ż. [31].

W celu wstępnej identyfikacji chorych na PChN, poza przeprowadzeniem wstępnego wywiadu z chorym i wykonaniem podstawowych badań (m.in. pomiar ciśnienia krwi), należy wykonać badania przesiewowe, takie jak:

- ⊗ ogólne badanie moczu z osadem;
- ⊗ test na albuminurię, bądź oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy i na tej podstawie oszacowanie stopnia przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*);
- ⊗ badanie ultrasonograficzne układu moczowego [32].

W ramach ogólnego badania moczu ocenia się głównie obecność białka i krwinek w moczu. Krwimocz/krwinkomocz jest wskaźnikiem uszkodzenia nerek dopiero po wykluczeniu przyczyn urologicznych i zaburzeń układu krzepnięcia. Dodatni wynik na obecność krwi



w moczu potwierdza badanie osadu moczu. Kolejnym wskaźnikiem umożliwiającym ocenę funkcji nerek jest białkomocz. W warunkach prawidłowych wydalane jest <30 mg albumin oraz <50 mg innych białek na dobę. Zwiększone wydalanie albumin w moczu jest wczesnym wskaźnikiem uszkodzenia nerek. W tabeli poniżej przedstawiono kategorie albuminurii w PChN zgodnie z zaleceniami *KDIGO 2012* [32, 51].

**Tabela 2.**  
**Kategorie albuminurii w PChN**

Kategoria	AER (mg/24 godz.)	ACR		Opis
		mg/g	mg/mmol	
A1	<30	<30	<3	Albuminuria nieobecna lub łagodna*
A2	30-300	30-300	3-30	Albuminuria umiarkowana*
A3	>300	>300	>30	Albuminuria ciężka*, **

\*w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych

\*\*w tym zespół nerczycowy (utrata albuminy zwykle >2200 mg / dobę (ACR >2200 mg/g))

Źródło: opracowanie własne na podstawie *KDIGO 2012* [28]

Obliczenie GFR, jako laboratoryjnej metody szacowania klirensu nerkowego, wymaga podania choremu znakowanej (np. radioizotopowo) substancji ulegającej selektywnej filtracji i przechodzącej do moczu, jak znakowany chromem kwas etylenodiaminotetraoctowy lub znakowany technetem dietylenotriaminopentaoctan. Z uwagi na kosztowność i niepraktyczność (konieczność wykonania dobowej zbiórki moczu), metody te są rzadko stosowane w powszechnej praktyce klinicznej. Stąd, laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego jest pomiar osoczowego stężenia kreatyniny. Oznaczenie stężenia kreatyniny jest prostym, dostępnym i tanim badaniem, jednak jego wartość dla nawet przybliżonej oceny czynności wydalniczej nerek jest wątpliwa. Znacznie lepiej funkcję nerek odzwierciedla oszacowany za pomocą jednego z wielu wzorów eGFR [12, 32].

W praktyce wartość GFR szacuje się (jest to wówczas eGFR) posługując się jednym ze stosowanych wzorów – Cockcrofta-Gaulta (CG), MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease* – modyfikacja diety w chorobach nerek; akronim badania, w którym opracowano wzór) albo CKD-EPI (ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* – wzór opracowany przez stowarzyszenie epidemiologiczne ds. przewlekłych chorób nerek). Wzór CG pozwala oszacować GFR w początkowych stadiach przewlekłej choroby nerek, natomiast w zaawansowanych stadiach bardziej przydatny jest MDRD. Zaletą wzoru MDRD jest uwzględnienie rasy badanej osoby, natomiast wadą obydwu – zwiększone ryzyko błędów przy znacznie zmniejszonym GFR. W przypadku chorych z PChN dowiedziono, że CKD-EPI

w porównaniu z MDRD charakteryzuje się większą precyzją szacowania, szczególnie w przedziale eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dla eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wartość zaniżania wynosi średnio 3,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy użyciu CKD-EPI i 10,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy stosowaniu MDRD. Z tego powodu nie można przedstawiać wyników eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liczonych według wzoru MDRD. Co istotne, zastosowanie danego wzoru eGFR może wpłynąć na dokładne określenie stadium PChN oraz szacowane rozpowszechnienie choroby [32, 44, 61, 63].

Należy podkreślić, że szacowanie GFR na podstawie wzorów opartych o stężenie kreatyniny powinno dotyczyć głównie chorych o standardowej masie mięśniowej. Osoby z małą masą mięśniową (np. starsze kobiety, osoby wyniszczone), jak i z dużą masą mięśniową (np. kulturyści) wymagają obiektywizacji. W takich sytuacjach, GFR należy oznaczyć dokładniejszymi metodami, np. poprzez wyliczenie klirensu kreatyniny z dobowej zbiórki moczu, poprzez oznaczenie klirensu inuliny, klirensu cystatyny, bądź oznaczenia GFR metodą izotopową [32, 59].

**Tabela 3.**  
**Podstawowe wzory zalecane w celu szacowania przesączania kłębuszkowego**

Nazwa	Wzór*
MDRD, skrócony	$eGFR = 170 \times SCr^{-0,999} \times \text{wiek}^{-0,176} \times BUN^{-0,17} \times \text{albumina}^{0,318^{**}}$ [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> powierzchni ciała]
CKD-EPI	$GFR = 141 \times \min(SCr/k, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}} \times 1,018 \text{ (jeśli kobieta)} \times 1,159 \text{ (jeśli rasa czarna)}$ [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> powierzchni ciała]
CG	$CCr = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / SCr \times 72$ [ml/min]^ <sup>^</sup>

\*SCr, ang. *serum creatinine* – stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl;

BUN, ang. *blood urea nitrogen* – stężenie azotu mocznikowego w surowicy w mg/dl;

albumina – stężenie albuminy w surowicy w g/dl;

CCr, ang. *creatinine clearance* – klirens kreatyniny

\*\*u kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,762; u osób rasy czarnej przez 1,18

\*\*\*κ = 0,7 dla kobiet i 0,9 dla mężczyzn; α = -0,329 dla kobiet i -0,411 dla mężczyzn; min = minimum z SCr/k lub 1; max = maximum z SCr/k lub 1

<sup>^</sup>u kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85

Źródło: opracowanie własne na podstawie Król 2008, KDIGO 2012, Zdrojewski 2014 [28, 32, 63]

Po wstępnym rozpoznaniu pogorszenia czynności wydalniczej nerek należy dążyć do zdiagnozowania i ustalenia stopnia nasilenia towarzyszących PChN zaburzeń w zakresie gospodarki wodno-elektrolitowej, wapniowo-fosforanowej, kwasowo-zasadowej, lipidowej. Należy ponadto sprawdzić stopień nasilenia niedokrwistości, gdyż jej wyrównywanie we wczesnych stadiach PChN może spowolnić progresję do kolejnych stadiów [30].

Ponadto, zgodnie z definicją do rozpoznania PChN upoważniają również zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych. Wśród badań obrazowych wiodącą rolę odgrywa ultrasonografia, głównie z powodu bezpieczeństwa chorego, możliwości wykonania niezależnie od zaawansowania PChN, z powodu dostępności oraz niewielkich kosztów w porównaniu z innymi badaniami obrazowymi [32].

Podsumowanie algorytmu diagnostycznego w PChN przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Algorytm postępowania diagnostycznego u chorych na PChN**

Wstępny wywiad z chorym
<p>Należy zwrócić szczególną uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ rodzinne występowanie chorób nerek oraz przebyte choroby nerek w przeszłości; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nokturie;</li> <li>⊕ krwiomocz;</li> </ul> </li> <li>⊕ objawy zakażeń układu moczowego;</li> <li>⊕ choroby współistniejące, jak np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, gruźlica, inne przewlekłe stany zapalne, dna moczanowa; choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>⊕ przyjmowane leki ze szczególnym uwzględnieniem nefrotoksycznych;</li> <li>⊕ wykonywane dotychczas procedury diagnostyczne z użyciem środków potencjalnie nefrotoksycznych.</li> </ul>
Badania przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ pomiar ciśnienia tętniczego;</li> <li>⊕ pomiar masy ciała i wzrostu.</li> </ul>
Badania przesiewowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ oszacowanie eGFR na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy; <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ badanie ogólne moczu;</li> </ul> </li> <li>⊕ test na albuminurię, szczególnie wśród grup ryzyka rozwoju PChN.</li> </ul>
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej
<p>Należy ocenić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wielkości, położenia i echogeniczności nerek;</li> <li>⊕ szerokości układu kielichowo-miedniczkowego i początkowego odcinka moczowodu;</li> <li>⊕ obecności ewentualnych złogów, zmian torbielowatych bądź litych.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Król 2009* [30]

Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria G) oraz wielkości albuminurii (kategoria A). Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiedzią kategorią G i A [10].

---

## 3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.4.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny zależy od zaawansowania PChN i choroby podstawowej. Początkowo mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne (np. nadciśnienie tętnicze). W miarę zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów:

- ⊕ objawy ogólne: osłabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia;
  - ⊕ objawy skórne: bladość, suchość, barwa ziemisto-brunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej PChN), „szron mocznicowy” (wytrącanie się mocznika na skórze);
  - ⊕ zaburzenia w układzie krążenia: nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżycza, zwapnienia naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia;
  - ⊕ zaburzenia w układzie oddechowym: oddech kwasyczny (Kussmaula), mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej PChN);
  - ⊕ zaburzenia w układzie pokarmowym: zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej PChN mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki;
  - ⊕ zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej PChN): upośledzenie koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia lub drażliwość), drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg (uczucie dyskomfortu w stopach zmuszające do stałego wykonywania ruchów kończynami dolnymi), zanik głębokich odruchów ścięgnistych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste, kurcze pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka,
-

---

porażenie nerwu strzałkowego, wiotkie porażenie czterokończynowe w najcięższej postaci neuropatii;

- ⊕ zaburzenia czynności układu rozrodczego: zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączkowanie, wtórny brak miesiączki), niepłodność, zaburzenia czynności seksualnych (zmniejszenie popędu płciowego, impotencja);
- ⊕ zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN: nieprawidłowości metabolizmu wapnia (hipo- lub hiperkalcemia), fosforu (hiperfosfatemia), niedobór aktywnej witaminy D i zaburzenia wydzielania parathormonu (wtórna lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc) prowadzą do zaburzeń metabolizmu kości (osteodystrofia nerkowa) oraz zwapnień naczyń lub innych tkanek miękkich. Osteodystrofia nerkowa to postępujące zaburzenia struktury kości w następstwie zbyt szybkiego (przyczyna – nadczynność przytarczyc) lub zbyt wolnego (tzw. adynamiczna choroba kości) metabolizmu kości, bądź w wyniku odkładania się w kościach  $\beta$ 2-mikroglobuliny lub glinu; objawiają się bólem kości i stawów oraz samoistnymi złamaniami kości;
- ⊕ zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej [10].

Podlegające modyfikacji czynniki związane z szybszym postępem PChN to białkomocz, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość, palenie tytoniu, kwasica nieoddechowa [10].

Do przyczyn nagłego zaostrzenia PChN należą: odwodnienie, hipotensja, radiologiczne środki cieniujące zawierające jod, leki nefrotoksyczne, przeszkoda w odpływie moczu, nakładające się ostre uszkodzenie nerek, zaostrzenie choroby podstawowej, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami, nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych [10].

Obraz kliniczny PChN może być zróżnicowany, w zależności od kategorii GFR, co przedstawia poniższa tabela.

---

**Tabela 5.**  
**Obraz kliniczny PChN w zależności od stadium zaawansowania choroby**

Stadium zaawansowania PChN	Obraz kliniczny
G1	Objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek itd.); bardzo często występuje albuminuria 30-300 mg/dobę; ciśnienie tętnicze może być podwyższone.
G2	Stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe. Zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie. Może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc. U niektórych chorych z nefropatią cukrzycową i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
G3	U >50% chorych występuje nadciśnienie tętnicze. Izostenuria (gęstość względna moczu równa 1 010-1 012 kg/l), wielomocz, nokturia (częste oddawanie moczu w nocy) i zwiększone pragnienie. Kreatyninemia (wzrost stężenia kreatyniny we krwi) 130-350 $\mu\text{mol/l}$ (1,5-4 mg/dl), zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
G4	Wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Kreatyninemia zwykle >442 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/dl). Nadciśnienie tętnicze występuje u >80% chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. U większości chorych znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.
G5	Objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne leczenie nerkozastępcze.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *MP Przewlekła choroba nerek* [10]

### 3.4.2. Rokowanie i powikłania

Nerka pełni wiele funkcji, m.in. wydalniczą, dokrewną i metaboliczną. W przypadku większości przewlekłych chorób nerek wspomniane funkcje ulegają jednoczesnemu pogorszeniu. Upośledzenie funkcji wydalniczych i hormonalnych nerek, do którego dochodzi przy redukcji GFR, prowadzi do złożonych zaburzeń (które charakteryzują się retencją płynów i substancji w nich rozpuszczonych, niedoborem niektórych hormonów lub opornością na ich działanie oraz wyrównawczą odpowiedzią innych narządów i układów). Najczęstsze powikłania PChN to:

- ⊗ choroby układu krążenia;
- ⊗ niedokrwistość;
- ⊗ niedożywienie białkowo-kaloryczne;
- ⊗ nadczynność przytarczyc;
- ⊗ osteodystrofia nerkowa;

- ⊗ zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, wapniowo-fosforanowej i kwasowo-zasadowej;
- ⊗ zaburzenia endokrynologiczne;
- ⊗ zaburzenia neurologiczne [31, 44].

Wykrycie powikłań umożliwi wdrożenie odpowiedniego leczenia, a tym samym spowolnienie bądź zahamowanie progresji choroby [30].

Postęp PChN jest zazwyczaj stały u danego chorego. Wartość wyliczanej filtracji kłębuszkowej zmniejsza się zwykle o 1-2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, natomiast u chorych na cukrzycę ze współistniejącym zespołem nerczycowym nawet o 10-12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Postęp PChN jest zwykle proporcjonalny do wielkości dobowej utraty białka [44].

Rokowanie zależy od stadium PChN, postępu choroby podstawowej, będącej przyczyną uszkodzenia nerek, wielkości albuminurii i/lub dobowej utraty białka oraz występowania czynników przyspieszających postęp choroby. Na rokowanie ma również wpływ wdrożenie postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN. Należy podkreślić, że chorzy na PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Przewlekła choroba nerek zwiększa zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe, a rokowanie w tych schorzeniach jest tym gorsze, im bardziej upośledzona jest funkcja nerek [44].

W ocenie rokowania (przewidywaniu następstw PChN) należy uwzględnić przyczynę PChN, kategorię GFR, kategorię albuminurii oraz inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące. W populacji chorych na PChN wyodrębnia się kategorie ryzyka na podstawie kategorii GFR i kategorii albuminurii o podobnym ryzyku względnym następstw PChN. Jednakże ryzyka związane z kategoriami GFR i albuminurii są w dużej mierze od siebie niezależne. Dlatego sama kategoria GFR, jak również sama kategoria albuminurii, nie pozwalają w pełni określić rokowania u chorego na PChN [11, 28].

**Tabela 6.**  
**Rokowanie u chorych na PChN w zależności od kategorii GFR i albuminurii**

Kategoria G	Kategoria A		
	A1	A2	A3
G1	Niskie ryzyko (gdy brak innych wskazników choroby nerek)	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko



Kategoria G	Kategoria A		
	A1	A2	A3
G2	Niskie ryzyko (gdy brak innych wskaźników choroby nerek)	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
G3a	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
G3b	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
G4	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
G5	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko

Źródło: opracowanie własne na podstawie *KDIGO 2012* [28].

Należy także podkreślić, iż PChN, jak każda choroba przewlekła wpływa na codzienne funkcjonowanie chorego, na jego życie społeczne, zawodowe i rodzinne. Uniemożliwia także zaspokajanie wielu potrzeb, niesie ze sobą pewne ograniczenia, nierzadko uzależnia chorego od aparatury medycznej i farmakoterapii. Jakość życia chorych na PChN jest obniżona w porównaniu do populacji osób zdrowych. Ponadto, choroba stanowi też obciążenie dla osób sprawujących stałą opiekę nad chorym [22].

### 3.4.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z zaleceniami *KDIGO 2012*, u chorych na PChN należy oceniać GFR i albuminurię przynajmniej raz w roku, a częściej u chorych obciążonych większym ryzykiem progresji i/lub jeśli wynik oceny będzie miał wpływ na decyzje terapeutyczne. Zalecenia ta przedstawiono w poniższej tabeli [11, 28].

**Tabela 7.**  
**Zalecana częstotliwość monitorowania GFR i albuminurii u chorych na PChN**

Kategoria G	Kategoria A		
	A1	A2	A3
G1	Raz w roku	Raz w roku	Dwa razy w roku
G2	Raz w roku	Raz w roku	Dwa razy w roku
G3a	Raz w roku	Dwa razy w roku	Trzy razy w roku
G3b	Dwa razy w roku	Trzy razy w roku	Trzy razy w roku
G4	Trzy razy w roku	Trzy razy w roku	Ponad cztery razy w roku
G5	Ponad cztery razy w roku	Ponad cztery razy w roku	Ponad cztery razy w roku

Źródło: opracowanie własne na podstawie *KDIGO 2012* [28]

U chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> należy oznaczyć stężenia hemoglobiny, wapnia, fosforanów nieorganicznych, wodorowęglanów i parathormonu w surowicy. Jeżeli wyniki są



prawidłowe następne oznaczenia należy wykonać raz w roku. Wynik nieprawidłowy wskazuje na powikłania i częstotliwość kolejnych oznaczeń zależy od wdrożonego leczenia. Wszyscy chorzy z eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powinni zostać skierowani do nefrologa [10].

Wskazania do wcześniejszego skierowania to:

- ⊕ ostre uszkodzenie nerek lub nagłe postępujące zmniejszanie się GFR;
- ⊕ utrzymująca się istotna albuminuria (ACR ≥300 mg/g lub AER ≥300 mg/dobę, co w przybliżeniu odpowiada utracie białka z moczem ≥500 mg/dobę);
- ⊕ progresja PChN, na co wskazuje przejście do wyższej kategorii GFR z towarzyszącym zmniejszeniem eGFR o ≥25% w stosunku do wartości poprzedniej;
- ⊕ stała obecność wałeczków erytrocytowych lub erytrocyty >20 w polu widzenia, bez jasnej przyczyny;
- ⊕ PChN i nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie pomimo stosowania ≥4 leków hipotensyjnych;
- ⊕ utrzymujące się nieprawidłowe stężenie potasu w surowicy;
- ⊕ nawracająca lub zaawansowana kamica moczowa;
- ⊕ wrodzona choroba nerek [10].

U chorych z PChN często obserwuje się stan niedożywienia. Obecnie obowiązujące zalecenia NKF-KDOQI rekomendują ocenę stanu odżywienia na podstawie:

- ⊕ oceny klinicznej;
- ⊕ wywiadu żywieniowego;
- ⊕ badań antropometrycznych;
- ⊕ badań biochemicznych [33].

Elementy oceny stanu odżywienia rozpatrywane łącznie umożliwiają zarówno identyfikację chorych niedożywionych, jak również ustalenie wskazań do leczenia żywieniowego. Składowe szczegółowej oceny stanu odżywienia przedstawiono w tabeli poniżej [33].

**Tabela 8.**  
**Szczegółowa ocena stanu odżywienia**

Elementy szczegółowej oceny stanu odżywienia	Opis
Składniki odżywcze	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ analiza dobowej podaży lub/i dobowego spożycia składników odżywczych: białka, węglowodanów, tłuszczów, kalorii, składników mineralnych, witamin, płynów.</li> </ul>
Badania antropometryczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena wzrostu, tempa wzrastania (dzieci);</li> <li>⊕ ocena ciężaru ciała, % niedoboru ciężaru ciała dla wieku;</li> </ul>

Elementy szczegółowej oceny stanu odżywienia	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena stosunku ciężaru ciała do wzrostu (BMI), grubości fałdu nad mięśniem trójgłowym ramienia i pod łopatką (wielkość rzeczywista i % wartości standardowej).</li> </ul>
Badania laboratoryjne krwi	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ocena stężenia białka całkowitego, albumin, transferyny;</li> <li>⊕ ocena stężenia w osoczu krwi mocznika i kreatyniny;</li> <li>⊕ ocena stężenia sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów, wapnia, fosforu nieorganicznego, magnezu;</li> <li>⊕ ocena stężenia glukozy (na czczo), trójglicerydów, cholesterolu i lipoprotein o dużej gęstości.</li> </ul>
Inne badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obliczenie klirensu endogennej kreatyniny i mocznika lub oszacowanie eGFR na podstawie osoczowego stężenia kreatyniny, mocznika i/lub cystatyny C;</li> <li>⊕ zmierzenie objętości wydalonego w okresie doby moczu;</li> <li>⊕ badania radiologiczne układu kostnego (wiek kostny, cechy osteoporozy).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Pietrzyk 2010 [13]

Do oceny klinicznej stanu odżywienia można posłużyć się subiektywną globalną skalą oceny (SGA, ang. *Subjective Global Assessment*), uwzględniającą zmianę masy ciała, nawyki żywieniowe, aktywność ruchową, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz występowanie powikłań związanych z niedożywieniem [13].

Nie ma zdefiniowanych schematów rutynowej kontroli stanu odżywienia. Autorzy NKF-KDOQI zalecają wykonywanie oceny BMI (ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała) oraz nPNA (ang. *normalized protein nitrogen appearance* – znormalizowany stosunek azotu białkowego; pozwala ustalić, czy przez chorego spożywana jest wystarczająca ilość białek) co 1-3 miesiące w grupie chorych z PChN w stadium 2.-5., a co miesiąc w grupie dializowanych. Stężenia albuminy, prealbuminy i cholesterolu powinno być oznaczane co 3 miesiące u chorych stabilnych klinicznie. Inne pomiary antropometryczne, ocenę diety oraz SGA należy wykonywać co 6 miesięcy lub częściej, w przypadku gdy chory jest zagrożony niedożywieniem lub rozpoznano u niego niedożywienie [33].

## 3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 3.5.1. Epidemiologia

Obecnie PChN wymienia się wśród chorób cywilizacyjnych – obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że częstość występowania PChN w różnych stadiach choroby dotyczy ponad 8-16% populacji na świecie [17].

---

Na PChN na świecie choruje około 600 mln ludzi. Częstość występowania choroby jest zróżnicowana – wynosi od 9,2% w Meksyku do 15,5% w Turcji. Różnice w występowaniu PChN w różnych regionach świata wynikają częściowo z użytych metod badawczych, w dużym też stopniu zależą od wpływów rasowych i etnicznych, jak i od częstości występowania jej czynników ryzyka. Na przykład w Stanach Zjednoczonych częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek (SNN) jest znacznie wyższa u Afroamerykanów (991/mln) niż u osób rasy kaukaskiej (268/mln). Ponadto w niektórych populacjach Afroamerykanów stwierdzono obecność genów, zwiększających ryzyko SNN nawet 10-krotnie wskutek twardnienia kłębuszków i 7-krotnie w następstwie nadciśnienia tętniczego [59].

Dane o częstości występowania PChN w Polsce są zróżnicowane, w literaturze spotykane są wartości od 10,8% do nawet 26,9% wśród osób starszych [3, 59, 61, 62]. Najnowsze dane wskazują jednak, iż odsetek ten wynosi prawie 15% [55].

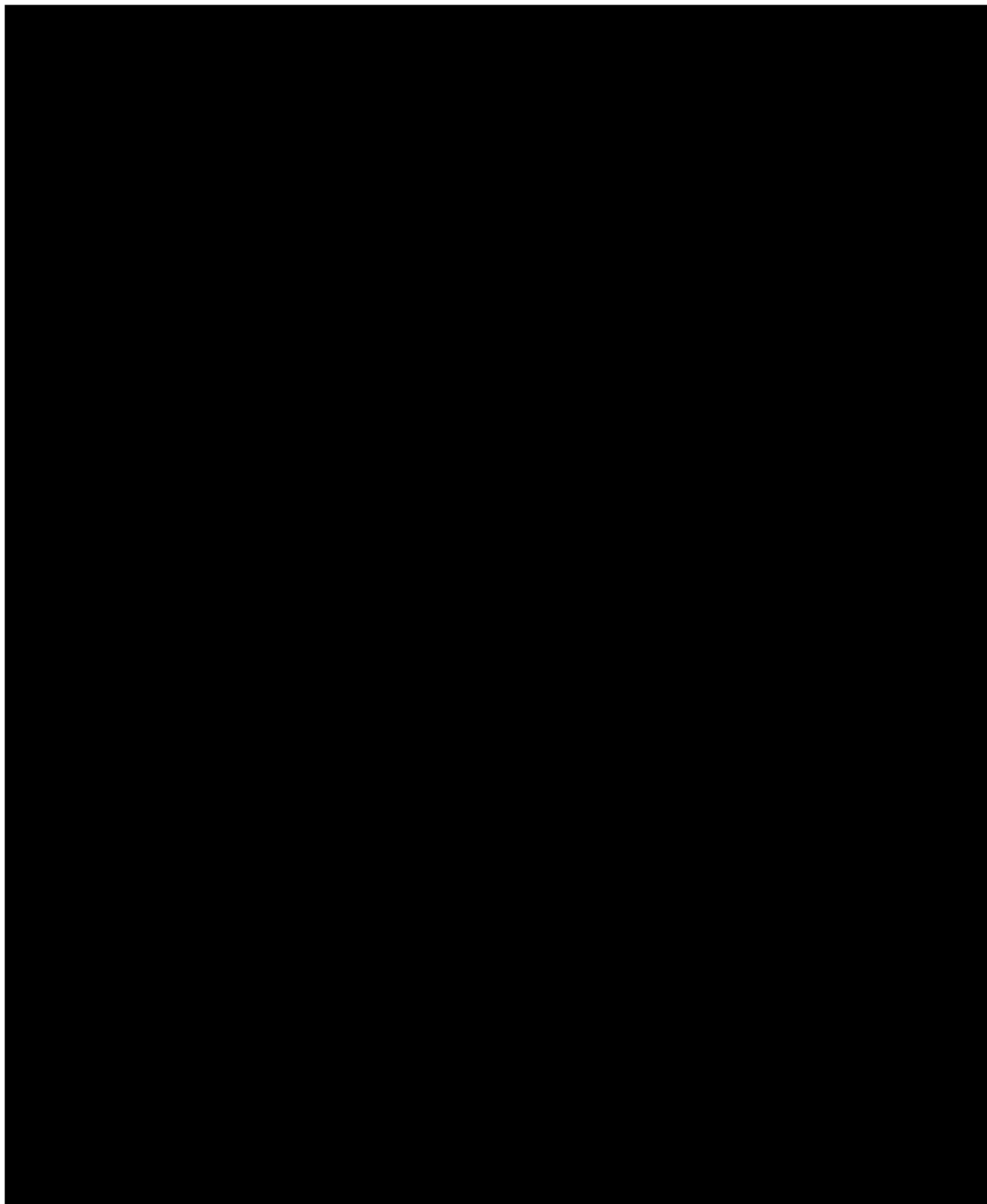
Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania PChN są zbierane regularnie jedynie dla chorych w ostatnim stadium PChN leczonych nerkozastępczo. W Polsce od powstania rejestru nefrologicznego nieustannie notuje się wzrost liczby osób ze schyłkową niewydolnością nerek – liczba chorych na PChN w stadium 5. wzrosła ze 141 osób na 1 mln populacji w 1996 r. do 793 na 1 mln w 2013 r. Sytuacja epidemiologiczna wszystkich pozostałych stadiów PChN, poza schyłkowym, jest znacznie trudniejsza do określenia z uwagi na brak pełnych danych [32, 44].

Zapadalność na schyłkową niewydolność nerek w Polsce może wynosić około 127 osób/mln/rok [47].

Preparat Ketosteril® będzie miał zastosowanie u dorosłych chorych na PChN w 4. i 5. stadium (wersja przed zmianą zapisów programu lekowego) lub PChN w stadium 3.-5. (program lekowy po zmianach) którzy nie są kierowani na leczenie nerkozastępcze. W szacowaniu wielkości populacji uwzględniono także fakt, że nie wszyscy chorzy są świadomi choroby, czyli nie wszyscy podejmują leczenie.

Na poniższym rysunku przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wielkości populacji, w której preparat Ketosteril® będzie mógł być zastosowany (populacja w PChN w 4. i 5 stadium).

---



---

Szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji docelowej znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, która jest integralną częścią niniejszej analizy.

### **3.5.2. Obciążenie chorobą**

Socjo-ekonomiczne obciążenie PChN związane jest z rosnącym wskaźnikiem hospitalizacji chorych, ryzykiem przedwczesnego zgonu oraz wysokimi kosztami generowanymi w ramach zapewnienia choremu odpowiedniej opieki zdrowotnej. Biorąc pod uwagę, iż wczesne stadia choroby zazwyczaj przebiegają bezobjawowo, istotna jest edukacja chorych, wykonywanie badań przesiewowych i wczesne wdrożenie odpowiednich metod leczenia. Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością i obniżoną jakością życia. Poza tym dializoterapia stanowi bardzo duże obciążenie finansowe. Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach może obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia powikłań choroby, a także może zapobiec przedwczesnej eliminacji z rynku pracy osób aktywnych zawodowo [26, 42].

Koszty ponoszone przy tej chorobie związane są z koniecznością stosowania terapii (leków, odpowiedniej diety), częstych kontroli, ograniczeniem aktywności zawodowej, nierzadko z hospitalizacją. PChN stanowi obciążenie dla chorych, a także dla ich rodzin/opiekunów. W związku z przewlekłym charakterem choroby, leczenie i odpowiednia kontrola choroby są konieczne przez całe życie [39, 54].

Objawy PChN są nie tylko ograniczone do choroby podstawowej, lecz związane są także z pogarszającym się stanem innych narządów. Prócz uporczywych objawów skórnych, czy ze strony układu krążenia, oddechowego, pokarmowego, a także nerwowego i mięśniowego, u chorych obserwuje się także pogorszenie nastroju. Występowanie depresji w przebiegu przewlekłych chorób somatycznych jest częstsze niż w populacji ogólnej. Na samopoczucie chorych mogą mieć wpływ zaburzenia elektrolitowe, wywołując uczucie lęku, dysfориę oraz zaburzenia świadomości, a także nagłe zmiany stężenia mocznika, których skutkiem jest zmęczenie, niepokój oraz bóle głowy [24].

---

---

U około 50% chorych na PChN obserwuje się objawy niedożywienia. Nieleczone niedożywienie znacznie obniża jakość życia oraz rokowanie dotkniętych nim chorych, prowadząc do częstszych hospitalizacji, nasilając ryzyko infekcji, schorzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności. Terapia żywieniowa umożliwia zmniejszenie białkomoczu, redukcję ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny, a zatem może nie tylko opóźnić leczenie nerkozastępcze, lecz także przedłużyć przeżycie chorych [6, 49].

## **3.6. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu PChN przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdziały 3.6.1.), w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

### **3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących terapii żywieniowej chorych na PChN z przeciwwskazaniem (brakiem wskazania) do leczenia nerkozastępczego. Nie uwzględniono wytycznych dotyczących terapii powikłań PChN, gdyż nie stanowi to celu analizy. W opisie wytycznych skupiono się natomiast na zaleceniach dotyczących podaży białka i ketoanalogów aminokwasów, gdyż niniejsza analiza odnosi się przede wszystkim do zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek w przebiegu PChN.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 polski dokument wydany przez Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu analizowanego wskazania.

W opisie wytycznych uwzględniono wszystkie dane odnośnie podaży białka niezależnie od stadium PChN dlatego też nie wyodrębniano oddzielnego podrozdziału dla w populacji 3.-5. stadium zaawansowania PChN.

---

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>1</sup>	Rok wydania	Cel
NICE	2015 [72]	Leczenie i postępowanie terapeutyczne u dorosłych chorych na PChN
NKF-KDOQI	2014 [70]	Komentarz do wytycznych KDIGO 2012
AHS	2013 [64]	Terapia żywieniowa chorych na PChN
KDIGO	2012 <sup>2</sup> [71]	Diagnostyka i leczenie chorych na PChN
AND	2010 [65, 66, 67]	Terapia żywieniowa chorych na PChN
UKRA	2011 [74]	Terapia żywieniowa chorych na PChN
ESPEN	2006 [68, 73]	Terapia żywieniowa dorosłych chorych na PChN

## Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
ZKKMdN <sup>3</sup>	2011 [69]	Leczenie niedożywienia i zapobieganie mu u dorosłych chorych na PChN za pomocą stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów

Większość wytycznych jest zgodna co do konieczności wdrożenia u chorych na PChN poradnictwa dietetycznego, mającego na celu zapewnienie odpowiedniej edukacji chorych i doradztwa w zakresie odpowiedniej terapii żywieniowej.

**Większość organizacji zaleca obniżanie spożycia protein. Wytyczne nie są jednak w pełni zgodne w zakresie rekomendowanej podaży białka:**

- ⊕ 0,8-1,3 g/kg/dzień – NKF-KDOQI 2014, KDIGO 2012;

<sup>1</sup> NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Opieki zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; AHS, ang. *Alberta Health Services* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; AND, ang. *Academy of Nutrition and Dietetics* – Amerykańska Akademia Żywienia i Dietetyki (dawniej *American Dietetic Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Dietetyczne); UKRA, ang. *United Kingdom Renal Association* – stowarzyszenie ds. chorób nerek w Wielkiej Brytanii; ESPEN ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* – Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu

<sup>2</sup> W trakcie aktualizacji, spodziewana data publikacji: koniec 2018 (brak publikacji w sierpniu 2019)

<sup>3</sup> Zespół Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii



- ⊗ 0,8-1,3 g/kg/dzień – NKF-KDOQI 2014 i KDIGO 2012 (4.-5. stadium);
- ⊗ 0,6-0,8 g/kg/dzień – NICE 2015 (3.-5. stadium), AND 2010 (eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- ⊗ 0,8 g/kg/dzień – AHS 2013 (brak sprecyzowanego stadium choroby);
- ⊗ 0,75 g/kg/dzień – UKRA 2011 (u niektórych chorych można zastosować bardziej restrykcyjną dietę) (4.-5. stadium);
- ⊗ 0,55-0,60 g/kg mc./dzień – ESPEN 2006 (eGFR 20-70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- ⊗ 0,55-0,60 g/kg mc./dzień lub 0,28 g/kg/dzień + ketoanalogi – ESPEN 2006 (eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- ⊗ 0,4-0,6 g/kg/dzień + ketoanalogi – ZKKMdN 2011 (3.-5. stadium);
- ⊗ 0,3-0,5 g/kg/dzień + ketoanalogi – AND 2010 (eGFR <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- ⊗

**Z powyższych informacji wynika, iż za najczęściej zalecaną uważa się podaż w zakresie 0,6-0,8 g/kg/dzień.**

Jak wspomniano powyżej, spośród uwzględnionych wytycznych zagranicznych, jedynie w przypadku rekomendacji amerykańskich (AND 2010) oraz europejskich (ESPEN 2006) odniesiono się do możliwości zastosowania keto-diety. Wytyczne AND 2010 zalecają dodatek KA do diety o bardzo niskiej zawartości białka, dostarczającej białko w ilości 0,3-0,5 g/kg mc./dzień u dorosłych chorych na PChN bez cukrzycy, niedializowanych, z eGFR<20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Z kolei, według wytycznych ESPEN 2006 zaleca się podaż białka wynoszącą 0,55-0,60 g/kg mc./dzień lub 0,28 g/kg mc./dzień razem z niezbędnymi aminokwasami (EAA, ang. *essential aminoacids*) lub z zastosowaniem EAA i KA u dorosłych chorych na PChN z GFR <25 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Dietę bardzo niskobiałkową (0,4-0,6 g/kg/dzień) wzbogaconą ketoanalogami aminokwasów rekomendują także wytyczne polskie – ZKKMdN 2011. Leczenie keto-dieta należy zakończyć, jeżeli chory nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4-0,6 g/kg mc/dzień lub po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie KDOQI, wytyczne w zakresie żywienia chorych z PChN są obecnie aktualizowane i zostaną opublikowane pod koniec 2018 roku (w sierpniu 2018 przewidywany termin publikacji wytycznych wskazany na stronie internetowej to początek 2020 roku). Nie mniej jednak dane z prezentacji konferencyjnej wskazują, że w planowanej wersji wytycznych najprawdopodobniej pojawi się zalecenie wskazujące, że **u dorosłych chorych z niewydolnością nerek w stadium od 3. do 5., w celu redukcji ryzyka wystąpienia krańcowej niewydolności nerek rekomenduje się stosowanie diety bardzo**



---

**niskobiałkowej (0,28 – 0,43 g białka/kg mc/dzień) wzbogaconej ketoanalogami** (w celu zapewnienia odpowiedniej podaży białka). [75]

Przez pozostałe organizacje opisywane jest zalecenie obniżenia podaży białka, jednak bez zastosowania KA obniżenie to nie może być niższe niż 0,6 g/kg mc/dzień.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

Tabela 9.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na PChN z przeciwwskazaniem (brakiem wskazania) do leczenia nerkozastępczego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)
NICE 2015	Zalecenia ogólne	Chorym na PChN należy zaproponować poradę dietetyczną na temat spożycia potasu, fosforu, kalorii i soli w zależności od stadium choroby.
NKF-KDOQI 2014; KDIGO 2012		Zaleca się, aby chorzy na PChN otrzymywali specjalistyczne porady dietetyczne i informacje dot. programu edukacyjnego dostosowanego do ciężkości PChN oraz potrzeby kontroli w zakresie spożycia soli, fosforanów, potasu i białka, o ile jest to u nich wskazane (1B).
AND 2010		U chorych na PChN (w tym po przeszczepieniu nerki), dietetyk powinien zapewniać odpowiednią edukację i doradztwo w zakresie odpowiedniej terapii żywieniowej. Podczas dostosowywania leczenia należy wziąć pod uwagę podejście chorego do zaleceń lekarza, czynniki, które mogą wpływać na zachowania chorego oraz prawdopodobieństwo zastosowania się chorego do zaleceń (umiarkowana, kategoria zalecenia: imperatywne).
UKRA 2011		Zaleca się dokonanie oceny przez lekarza w celu ustalenia i leczenia możliwych przyczyn choroby oraz przez specjalistę dietetyka w celu zindywidualizowania porady dietetycznej (1D).
ZKKMdN 2011	Terapia	Ze względu na ryzyko niedożywienia oraz obecne zaburzenia metaboliczne u chorych na PChN (stadia 3.–5.) oraz chorych z przewlekłą chorobą nerki przeszczepionej (stadia 3.–5.) w postaci niedoboru egzogennych aminokwasów oraz aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCAA, ang. <i>branch chain amino acids</i> ) <b>zaleca się stosowanie diety bardzo niskobiałkowej wraz z ketoanalogami aminokwasów lub aminokwasami. W Polsce takim preparatem jest Ketosteril®.</b> Stosowanie diety bardzo niskobiałkowej możliwe jest tylko wraz z podażą ketoanalogów. Zalecana dawka ketoanalogów wynosi 100 mg/kg należnej masy ciała (n.mc.)/dobę. Produkt leczniczy Ketosteril® dołącza się do leczenia chorych na PChN po wykazaniu (na podstawie oznaczenia nPCR (ang. <i>normalized protein catabolic rate</i> – znormalizowany współczynnik katabolizmu białka), czy nPNA), że chory przestrzega diety o zawartości białka 0,4-0,6 g/kg n.mc./dzień. Typowa dawka początkowa leku to 100 mg/kg n.mc./dzień, czyli 1 tabl./6 kg n.mc./dzień w 3 dawkach podzielonych. Nie zaleca się podawania więcej niż 24 tabl./dobę. Lek należy przyjmować codziennie, w czasie każdego z trzech głównych posiłków. Leczenie ketodietą należy zakończyć, jeżeli chory nie utrzymuje diety z ograniczeniem białka 0,4-0,6 g/kg/dzień, co można stwierdzić nie wcześniej niż po 3 miesiącach terapii. Leczenie należy również przerwać po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego.
NICE 2015		Chorym na PChN <b>nie należy proponować diety niskobiałkowej (z ograniczeniem białka 0,6-0,8 g/kg/dobę).</b>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)
NKF-KDOQI 2014; KDIGO 2012		<p>Zaleca się <b>obniżenie podaży białka do 0,8 g/kg/dzień</b> u dorosłych chorych na PChN z cukrzycą (2C) lub bez cukrzycy (2B) z GFR&lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy właściwej edukacji chorego;</p> <p><b>Należy unikać wysokiej podaży białka (&gt;1,3 g/kg/dzień)</b> u dorosłych chorych na PChN, u których występuje ryzyko progresji choroby (2C).</p>
AHS 2013		<p>U chorych na PChN nieleczonych za pomocą dializy, zaleca się <b>stosowanie umiarkowanej podaży białka (0,8 g/kg/dzień). Restrykcyjne ograniczenie podaży białka (&lt;0,7 g/kg/dzień), czy stosowanie diety niskoproteinowej nie jest wymagane</b>, ze względu na brak przekonujących dowodów wskazujących na skuteczność ich stosowania, ryzyko niedożywienia i wystąpienia niedoboru niektórych składników odżywczych oraz niedostateczne stosowanie się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Tego typu diety muszą być wdrażane przez przeszkolony personel posiadający wiedzę i doświadczenie w zakresie dietetycznego leczenia chorych ze schorzeniami nerek.</p> <p>Podczas stosowania diety niskobiałkowej konieczny jest wzrost podaży kalorii.</p> <p>U chorych ze stężeniem potasu w surowicy &gt;5 mmol/l należy wdrożyć dietę z ograniczoną podażą tego pierwiastka.</p> <p>Dzienna podaż płynów u chorych na PChN powinna być nieograniczona, chyba że lekarz zalecił inaczej.</p> <p>Chorzy na PChN powinni ograniczyć podaż sodu do mniej niż 2300 mg/dzień.</p> <p>Nie zaleca się suplementacji, preparatami multiwitaminowymi szczególnie witaminą A.</p>
AND 2010		<p>U dorosłych chorych na PChN bez cukrzycy, niedializowanych, z eGFR&lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dietetyk powinien <b>zalecić lub przepisać dietę z kontrolowaną podażą białka, dostarczającą białko w ilości 0,6-0,8 g/kg mc./dzień</b>. Przy zaleceniu spożycia niższej ilości białka, chorych należy poddać ocenie klinicznej, biorąc pod uwagę poziom motywacji chorego, jego gotowość do częstych wizyt kontrolnych i ryzyko niedożywienia białkowo-energetycznego. Badania wykazują, że diety o obniżonej zawartości białka (<b>0,7 g/kg mc/dzień</b>, zapewniające odpowiednie spożycie kalorii) mogą spowolnić spadek GFR i utrzymać stabilny stan odżywienia u dorosłych chorych na PChN bez cukrzycy (silna, kategoria zalecenia: warunkowa).</p> <p>W przypadku dostępności do terapii ketoanalogami, można rozważyć dietę o bardzo niskiej zawartości białka. <u>U dorosłych chorych na PChN bez cukrzycy, niedializowanych, z eGFR&lt;20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> można zalecić dietę o bardzo niskiej zawartości białka, dostarczającą białko w ilości 0,3-0,5 g/kg mc./dzień z dodatkiem ketoanalogów</u>. Międzynarodowe badania wskazują, że dodatkowe stosowanie ketoanalogów, suplementów zawierających witaminy lub minerały, jest konieczne w celu utrzymania odpowiedniego stanu odżywienia u chorych na PChN, którzy spożywają dietę o bardzo niskiej zawartości białka (0,3-0,5 g/kg/dzień). (silna, kategoria zalecenia: warunkowa).</p>
UKRA 2011		<p>Zaleca się <b>spożycie białka na poziomie 0,75 g/kg/dzień</b> u chorych w stadium 4.-5. PChN, niedializowanych (2B).</p> <p>Zalecane spożycie składników odżywczych ma na celu zapewnienie właściwej podaży białka i energii dla 97,5% populacji. Istnieje zróżnicowanie zapotrzebowania na składniki odżywcze między chorymi. <b>U niektórych chorych można zastosować bardziej restrykcyjną dietę.</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Postępowanie	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)
ESPEN 2006		<p>W celu zachowania czynności nerek u leczonych zachowawczo chorych na PChN zaleca się stosowanie EAA i ketoanalogów, w połączeniu z produktami o bardzo niskiej zawartości białka.</p> <p><u>U dorosłych chorych na PChN z GFR wynoszącym 25-70 ml/min.</u> zaleca się <b>podaż białka wynoszącą 0,55-0,60 g/kg mc./dzień.</b></p> <p><u>U dorosłych chorych na PChN z GFR wynoszącym &lt;25 ml/min.</u> zaleca się <b>podaż białka wynoszącą 0,55-0,60 g/kg mc./dzień lub 0,28 g/kg mc./dzień + EAA lub EAA + KA.</b></p> <p>Rekomendacje te dotyczą podaży białka u chorych stabilnych metabolicznie (szeroki zakres podanych wartości zależy od stopnia niewydolności nerek, nawyków żywieniowych, podaży energii i innych czynników) (B).</p>
ZKKMdN 2011	Monitorowanie terapii	<p>W trakcie terapii produktem leczniczym Ketosteril® konieczne jest comiesięczne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń wapnia i fosforu w osoczu.</p> <p>Stan odżywienia w czasie stosowania diety niskobiałkowej powinno się kontrolować co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące.</p>
NICE 2015		<p>U chorych, u których wprowadzono interwencję dietetyczną, powinno się przeprowadzić odpowiednią edukację, szczegółową ocenę diety i nadzór nad jej stosowaniem przez chorego, w celu przeciwdziałania wystąpienia niedożywienia.</p>
AHS 2013		<p>Chorzy stosujący diety niskobiałkowe muszą być ściśle monitorowani i powinni pozostać pod nadzorem dietetyka. Edukacja tych chorych powinna obejmować kwestie dotyczące przyjmowania żywności zawierającej białko wysokiej jakości, odpowiednich wielkości porcji i odpowiedniej ilości kalorii.</p> <p>Należy regularnie monitorować stężenie potasu.</p>
AND 2010		<p>Chorzy powinni być monitorowani przez dietetyka (konsensus, kategoria zalecenia: imperatywna).</p>
UKRA 2011		<p>Regularne badania mogą pomóc ustalić, kiedy należy zmienić terapię żywieniową.</p>

**Siła rekomendacji, poziom dowodów**

**NKF-KDOQI 2014; KDIGO 2012**

Siła rekomendacji

1 – rekomendacja;

2 – sugestia.

Poziom dowodów

B – rzeczywisty efekt jest bliski względem efektu estymowanego, ale istnieje prawdopodobieństwo zasadniczej różnicy;

C – rzeczywisty efekt może się zasadniczo różnić od efektu estymowanego.

**AND 2010**

#### Siła rekomendacji:

silna – grupa robocza uważa, że korzyści wynikające z zalecanego podejścia wyraźnie przewyższają szkody (lub że szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku silnego negatywnego zalecenia), a jakość dowodów potwierdzających jest bardzo dobra/dobra (stopień I lub II). W niektórych jasno określonych okolicznościach można sformułować silne zalecenia na podstawie słabszych dowodów, gdy nie można uzyskać wysokiej jakości dowodów, a spodziewane korzyści znacznie przewyższają szkody. W praktyce, powinno się stosować do silnej rekomendacji, chyba że przedstawione zostanie jasne i przekonujące uzasadnienie dla alternatywnego podejścia;

umiarkowana – grupa robocza uważa, że korzyści przewyższają szkody (lub że szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku negatywnej rekomendacji), ale jakość dowodów nie jest dość wysoka (poziom II lub III). W niektórych jasno określonych okolicznościach, zalecenia mogą być oparte na słabszych dowodach, gdy nie można uzyskać wysokiej jakości dowodów, a spodziewane korzyści przewyższają szkody. W praktyce, powinno się na ogół stosować do rekomendacji, ale należy zachować czujność wobec nowych informacji i brać pod uwagę preferencje chorego;

konsensus – opinia ekspercka (poziom IV) popierająca zalecenie dotyczące wytycznych, nawet jeśli dostępne dowody naukowe nie dawały spójnych wyników lub nie było badań kontrolowanych. W praktyce powinno się indywidualnie określić, czy zastosować się do zalecenia sklasyfikowanego jako konsensus, jednakże konsensus może określać granice w stosunku do podejść alternatywnych. Preferencje chorych powinny odgrywać znaczącą rolę w podejmowaniu decyzji.

#### Kategorie zalecenia

imperatywna – mają szerokie zastosowanie w populacji docelowej i nie mają ograniczeń co do ich słuszności. Zalecenia imperatywne mogą zawierać określenia takie jak "powinien" lub "może" i nie zawierają zalecenia warunkowego, które ograniczałby ich zastosowanie do określonych okoliczności;

warunkowa – zalecenia te jasno definiują konkretną sytuację lub populację. Zalecenia warunkowe są często przedstawiane w postaci jeśli/wówczas, tj. „jeśli spełniony zostanie jakiś warunek, wówczas należy podjąć konkretne działanie, z powodu zaistniałej przyczyny”. Spełnienie warunku powoduje wykonanie jednego lub więcej z określonych przez wytyczne działań.

#### Poziom dowodów

II – wyniki badań dobrze zaprojektowanego badania, odpowiadające na zadane pytanie, ale wnioskowanie jest ograniczone z powodu niespójności wyników różnych badań lub z powodu wątpliwości dotyczących uogólnienia, błędu systematycznego, wad projektowych badań lub adekwatności wielkości próby; lub wyniki badań gorszej jakości, odpowiadające na zadane pytanie, jednakże w większości zgodne i potwierdzone w oddzielnych badaniach;

III – wyniki z ograniczonej liczby badań o niskiej jakości, odpowiadających na zadane pytanie. Dowody z wysokiej jakości badań są albo niedostępne, ponieważ nie przeprowadzono takich badań lub ponieważ przeprowadzone badania są niejednoznaczne z powodu braku generalizacji, błędów systematycznych, metodologicznych lub nieodpowiednich rozmiarów próby badanej;

IV – poparcie wniosku opiera się wyłącznie na wypowiedziach ekspertów medycznych, na podstawie ich doświadczenia klinicznego, niepotwierdzonych wynikami jakichkolwiek badań naukowych.

**UKRA 2011** – zarówno w publikacji, jak i na stronie UKRA nie przedstawiono metod oceny siły rekomendacji oraz poziomu dowodów

#### **ESPEN 2006**

#### Siła rekomendacji

B – oparta na dowodach z poziomu IIa, IIb, III

#### Poziom dowodów

IIa – co najmniej jedna dobrze zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji;

IIb – co najmniej jedno inne dobrze zaprojektowane, quasi-eksperymentalne badanie;

III – dobrze zaprojektowane nieeksperymentalne badanie opisowe, takie jak badanie porównawcze, korelacyjne, kliniczno-kontrolne.



### 3.7. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [7], produkt leczniczy Ketosteril® stosowany jest w celu zapobiegania i leczenia następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych na przewlekłą chorobę nerek, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u chorych z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.

Z uwagi na zmiany w zapisach programu lekowego poniżej przedstawiono pierwotny oraz zaktualizowany opis populacji docelowej.

Zgodnie z ChPL Ketosteril® stosowanie leku ograniczone jest głównie do chorych z GFR <25 ml/min. Należy jednak podkreślić, iż według powszechnie stosowanych kryteriów KDIGO, jednym z punktów odcięcia umożliwiającym określenie stadiów PChN jest wartość <30 ml/min, oznaczająca stadium 4. choroby. Mimo, że część wytycznych klinicznych zaleca stosowanie diet niskobiałkowych oraz ketoanalogów aminokwasów już w 3. stadium PChN, nieprawidłowości żywieniowe objawiają się klinicznie częściej u chorych w stadium 4. i 5. choroby [5]. W związku z powyższym postanowiono doprecyzować populację docelową, tj. chorzy w 4. i 5. stadium choroby, co odpowiada wartości GFR <30 ml/min.

Zgodnie z kryteriami KDIGO, u chorych w 5. stadium PChN wskazana jest dializoterapia. W 3. i 4. stadium niewydolność nie wymaga jeszcze leczenia nerkozastępczego (za wyjątkiem uzasadnionych przypadków), ale konieczne jest wprowadzenie restrykcji żywieniowych. Odpowiednie postępowanie terapeutyczne w przewlekłej chorobie nerek umożliwia ograniczenie postępującego procesu uszkodzenia nerek, a przez to opóźnienie leczenia nerkozastępczego. Dializoterapia jest leczeniem kosztownym. Wydłużenie okresu przeddializacyjnego zdaje się być zatem opłacalne dla płatnika publicznego. Przynosi ono też wymierne korzyści dla chorych, którzy mogą jeszcze przez jakiś czas dość sprawnie funkcjonować oraz obniża koszty społeczne związane z dializoterapią (renty, wyłączenie chorych z aktywnego życia zawodowego) [29]. W związku z powyższym zasadne jest określenie populacji docelowej jako chorych z przeciwwskazaniami lub brakiem wskazań do dializoterapii.

Terapia żywieniowa PChN polega na ograniczeniu spożycia protein. Wytyczne nie są zgodne co do restrykcji podaży białka, którą należy wdrożyć w ramach leczenia zachowawczego.

Za najczęściej rekomendowaną uważa się podaż w zakresie 0,6-0,8 g/kg/dobę, przy właściwej edukacji chorego. Redukcję ilości protein w diecie przeprowadza się stopniowo, w zależności od stadium choroby nerek, przy jednoczesnym zachowaniu zrównoważonego bilansu azotowego oraz prawidłowego stanu odżywienia. Na podstawie wytycznych klinicznych można wnioskować, iż zmniejszenie spożycia białka poniżej 0,6 g/kg/dzień wymaga dodatku niezbędnych aminokwasów [41, 65, 68, 78]. Można zatem zmniejszyć podaż protein nawet do wartości 0,3 g/kg/dobę, stosując ketoanalogi niezbędnych aminokwasów, takie jak Ketosteril®.

Należy podkreślić, że chorzy nie muszą być jednorodni pod względem możliwości bezpiecznej redukcji podaży białka. U jednego chorego można bezpiecznie stosować podaż białka na poziomie 0,6 g/kg/dobę, u innego taka podaż okazuje się niemożliwa do przestrzegania. Ponadto, niektóre badania dowodzą, iż u części chorych stosujących dietę sVLPD (ang. *supplemented very low protein diet – dieta bardzo niskobiałkowa suplementowana niezbędnymi aminokwasami*) z docelową podażą białka na poziomie 0,3 g/kg/dobę także obserwuje się okresowe nieznaczne odchylenia od tej wartości, co zdaje się być czymś zupełnie naturalnym i nie wpływającym na wyniki leczenia [16].

Powyzsza populacja została uwzględniona w kryteriach proponowanego Programu lekowego: *leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)*, którego projekt przedstawiono w rozdziale 9.1.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Ketosteril® obejmuje zatem wskazanie zarejestrowane, jednak zostało ono doprecyzowane. Doprecyzowanie zostało przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy, by oceniana populacja ostatecznie korespondowała z proponowanym programem lekowym, zapewniając dostęp do leczenia chorym, u których przyniesie ono największe korzyści.

Analizy będą dotyczyły dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w 4. i 5. stadium zaawansowania, których nie kieruje się jeszcze na RRT. Zastosowanie preparatu Ketosteril® umożliwi obniżenie podaży białka z dietą <0,6 g/kg m.c./dobę (zgodnie z opisem w projekcie programu lekowego dopuszczalne spożycie białka w diecie w czasie stosowania preparatu Ketosteril® wynosi 0,3 g/kg m.c./dobę, z możliwym odchyleniem do 0,4 g/kg m.c./dobę).

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 będą dotyczyły populacji dorosłych chorych z przewlekłą



---

chorobą nerek w 3., 4. i 5. stadium zaawansowania, których nie kieruje się jeszcze na RRT. Zastosowanie preparatu Ketosteril® umożliwia obniżenie podaży białka z diety <0,6 g/kg m.c./dobę (zgodnie z opisem w zmienionego programu lekowego dopuszczalne spożycie białka w diecie w czasie stosowanie preparatu Ketosteril® wynosi 0,4 g/kg m.c./dobę, z możliwym odchyleniem do 0,6 g/kg m.c./dobę)<sup>4</sup>.

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 [5]. W związku z tym z dużym prawdopodobieństwem populacja chorych w 3. stadium zaawansowania będzie obejmowała głównie chorych w stadium zaawansowania 3b.

---

<sup>4</sup> Należy zakładać, że dla tak zdefiniowanego programu lekowego chorzy 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.)

---

## 4. Interwencja – Ketosteril® stosowany w ramach diety o obniżonej podaży białka

Produkt leczniczy Ketosteril® [7] został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 27 stycznia 1994 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Produkt leczniczy Ketosteril® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych. Zawartość substancji czynnych w 1 tabletkę przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Skład jakościowy produktu leczniczego Ketosteril®**

Substancja czynna	Zawartość [mg]
Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog DL-izoleucyny)	67
Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog leucyny)	101
Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α-ketoanalog feniloalaniny)	68
Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α-ketoanalog waliny)	86
Wapnia (R,S)-2-hydrokso-4-metylotiomaślan (α-hydroksyanalog DL-metioniny)	59
L-lizyny octan (co odpowiada 75 mg L-lizyny)	105
L-treonina	53
L-tryptofan	23
L-histydyna	38
L-tyrozyna	30
<b>Całkowita zawartość azotu w tabletkę</b>	36
<b>Zawartość wapnia w tabletkę</b>	50 (1,25 mmol)

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Ketosteril®**

<b>Kod ATC</b>	V06DD – aminokwasy, w tym mieszaniny z polipeptydami
<b>Działanie leku</b>	Produkt leczniczy Ketosteril® podaje się w terapii żywieniowej, w przewlekłej chorobie nerek. Lek umożliwia dostarczenie niezbędnych aminokwasów, jednocześnie minimalizując podaż azotu pochodzącego z tych aminokwasów. Po wchłonięciu, keto- i hydroksyanalogi ulegają transaminacji do odpowiednich niezbędnych aminokwasów poprzez pobranie azotu z nie-niezbędnych

	<p>aminokwasów, co zmniejsza wytwarzanie mocznika przez powtórne użycie grup aminowych. W związku z tym gromadzi się mniej toksycznych metabolitów mocznikowych. Keto- i hydroksykwasy nie wywołują hiperfiltracji w pozostałych nefronach. Produkty zawierające ketokwasy wywierają pozytywny wpływ na hiperfosfatemię nerkową oraz wtórną nadczynność przytarczyc. Ponadto, mogą przyczynić się do poprawy osteodystrofii nerkowej. Zastosowanie produktu leczniczego Ketosteril® w połączeniu z dietą ubogobiałkową umożliwia zmniejszenie spożycia azotu, zapobiegając jednocześnie szkodliwym skutkom niedostatecznego spożycia białka oraz niedożywienia.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Ketosteril® jest zarejestrowany w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u chorych z PChN, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych). Stosowany jest zwykle u chorych z filtracją kłębuszkową (GFR) mniejszą niż 25 ml/min.</p>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej: 4 do 8 tabletek trzy razy na dobę w czasie posiłków. Tabletki należy połykać w całości. Powyższe dawkowanie dotyczy dorosłych pacjentów (o masie ciała 70 kg).</p> <p>Lek należy przyjmować w czasie posiłków, w celu zapewnienia prawidłowego wchłaniania i przemiany do odpowiednich aminokwasów.</p> <p><b>Sposób przyjmowania</b></p> <p>Podanie doustne.</p> <p><b>Czas stosowania</b></p> <p>Produkt leczniczy Ketosteril® stosuje się, dopóki GRF utrzymuje się poniżej wartości 25 ml/min i jednocześnie chory przestrzega ograniczeń spożycia białka w ilości 40 g/dobę lub mniej (u dorosłych).</p>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<p>Produkt leczniczy Ketosteril® ma być dostępny w ramach nowego Programu lekowego.</p>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu PChN.</p>
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>W trakcie terapii należy zapewnić wystarczającą ilość spożywanych kalorii.</p> <p>W przypadku dziedzicznej fenyloketonurii należy uwzględnić zawartość fenyloalaniny w produkcie leczniczym Ketosteril®.</p> <p>Jednoczesne podawanie produktów leczniczych zawierających wapń może powodować lub nasilać podwyższenie stężenia wapnia w surowicy krwi. Aby uniknąć zaburzeń wchłaniania substancji czynnych, nie należy przyjmować jednocześnie z produktem leczniczym Ketosteril® leków, które tworzą trudno rozpuszczalne związki z wapniem (np. tetracykliny, chinolony takie jak cyprofloksacyna i norfloksacyna, jak również produkty lecznicze zawierające żelazo, fluor lub estramustynę). Należy zachować co najmniej 2 godziny odstępu pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Ketosteril® i któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków.</p> <p>Wrażliwość na glikozydy nasercowe i związane z tym ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca wzrasta, jeśli produkt leczniczy Ketosteril® powoduje wzrost stężenia wapnia w surowicy krwi</p> <p>W trakcie stosowania leku zmniejszają się objawy mocznicy. Dlatego też w przypadku stosowania wodorotlenku glinu należy zmniejszyć, jeśli konieczne, dawkę tego produktu leczniczego.</p>
<b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>	<p>Należy systematycznie kontrolować stężenie wapnia w surowicy krwi.</p> <p>Należy kontrolować stężenie fosforanów w przypadku jednoczesnego stosowania leku z wodorotlenkiem glinu.</p>

	<p>Do działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie terapii produktem leczniczym Ketosteril® należy hiperkalcemia (ICD-10: E83.5; bardzo rzadka częstość występowania). W przypadku wystąpienia hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki witaminy D. Jeżeli hiperkalcemia utrzymuje się, należy zmniejszyć dawkę leku oraz wszystkich innych źródeł wapnia.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Obecnie produkt leczniczy Ketosteril® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Ketosteril®

### 4.1.1. Rekomendacja i stanowisko AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>5</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Ketosteril® w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Ketosteril®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [76]
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2009 [77]

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT z 2015 r. oraz jedno stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT z 2009 r.

Przyczyną uzyskania w 2015 r. negatywnej rekomendacji dla produktu leczniczego Ketosteril® był brak wystarczających dowodów naukowych, na podstawie których możliwe byłoby odniesienie rezultatów z badań do warunków polskiej praktyki klinicznej. Populacja chorych uwzględniona w badaniach tylko częściowo odnosiła się do populacji spełniającej kryteria zgodne z zaproponowanym programem lekowym. Ponadto wątpliwości wzbudziła także opłacalność terapii oszacowana na podstawie przedstawionych badań klinicznych i przy założeniach dotyczących czasu trwania terapii i horyzontu czasowego w modelu ekonomicznym.

<sup>5</sup> w tym również opinie oraz stanowiska

---

Z kolei, w 2009 r. Rada Konsultacyjna wyraziła pozytywne stanowisko odnośnie tymczasowego finansowania produktu leczniczego Ketosteril® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Rada uznała za niezasadne włączenie preparatu na listę leków refundowanych, z powodu konieczności kontroli przestrzegania rygorystycznej diety ubogobiałkowej i innych zaleceń lekarskich w trakcie leczenia, co możliwe jest jedynie u chorych objętych programem lekowym. Wykazano, iż produkt leczniczy Ketosteril® może być efektywny w opóźnianiu leczenia nerkozastępczego u chorych na PChN, jednakże dostępne dowody z badań naukowych nie są dostatecznie przekonujące. Monitorowanie wyników leczenia w ramach programu terapeutycznego oraz wyniki innych badań powinny umożliwić ponowną ocenę zasadności finansowania w ramach listy leków refundowanych.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowej oraz stanowiska wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ketosteril®	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril® (200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek)) w ramach programu lekowego: <i>Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N18)</i>, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Ketosteril® we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.</p> <p>W opinii Prezesa wnioskowanie, iż dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka i zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril® jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych chorych na PChN w stadium 4. lub 5. i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej na podstawie przedstawionych dowodów naukowych jest obarczone znaczną niepewnością oszacowań ze względu na niską wiarygodność metodyczną dowodów naukowych (niewielka populacja, niska ocena badań, implementacja danych ze skryptu publikacji).</p> <p>Wykazana przez wnioskodawcę skuteczność leku tylko częściowo odnosi się do warunków stosowania produktu zgodnych z zaproponowanym programem lekowym, w związku z czym osiągnięcie efektu zdrowotnego przedstawionego w badaniach klinicznych może nie być powielone w warunkach praktyki klinicznej.</p> <p>Wątpliwości wzbudza także opłacalność terapii oszacowana na podstawie przedstawionych badań klinicznych i przy założeniach dotyczących czasu trwania terapii i horyzontu czasowego w modelu. Zaznaczyć należy, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej ma kluczowe znaczenie dla okresu przeddializacyjnego i nie przedstawiono dowodów na to, że stosowanie ketoanalogów może zmieniać rokowanie po rozpoczęciu dializ, wobec czego prognozowanie zmian i opłacalności terapii w horyzoncie wykraczającym poza ten moment jest obarczone niepewnością. Przy założeniu horyzontu czasowego w modelu ekonomicznym równego okresowi obserwacji w badaniach klinicznych, terapia jest kosztowo-nieefektywna.</p> <p>Przedstawiany efekt zdrowotny nie uzasadnia prognozowanego wpływu na budżet płatnika. Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (choćby kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazujące na możliwość stosowania białka w ilości 0,6 g/kg mc), wyniki analizy wpływu na budżet mogą wskazywać na niedoszacowanie populacji i kosztów płatnika. W pierwszej kolejności na wielkość wydatków</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>z budżetu płatnika może wpływać fakt, że jest to potencjalna terapia dodana dla każdego chorego na PChN w 4. lub 5. stadium choroby, który ukończył 18 rok życia.</p> <p>Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych opracowań wnioskodawcy w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej należy uznać za niską.</p>
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT 2009	Pozytywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym	<p>Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych ketoanalogów aminokwasów (Ketosteril®), jako substytutu aminokwasów egzogennych w PChN, w ramach listy leków refundowanych, jednakże rekomenduje tymczasowe finansowanie leku w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p>Ketosteril® może być efektywny w opóźnianiu leczenia nerkozastępczego u chorych na PChN, ale dostępne dowody z badań naukowych nie są dostatecznie przekonujące. W trakcie leczenia konieczna jest kontrola przestrzegania rygorystycznej diety ubogobiałkowej i innych zaleceń lekarskich. Jest to możliwe jedynie u chorych objętych terapeutycznym programem zdrowotnym NFZ. Monitorowanie wyników leczenia w ramach programu terapeutycznego oraz wyniki innych badań powinny umożliwić ponowną ocenę zasadności finansowania w ramach listy leków refundowanych.</p>



#### 4.1.2. Rekomendacja zagranicznej organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>6</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Odnaleziono 1 rekomendację.

W kwietniu 2015 r. francuska agencja oceny technologii medycznych (HAS, fr. *Haute Autorité de Santé*) wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Ketosteril® [78] u chorych w 4. lub 5. stadium PChN (chorzy nie poddawani dializoterapii, którzy wymagają obniżenia zawartości białka w diecie do 0,3-0,4 g/kg/dobę lub 0,6 g/kg/dobę – w zależności od potrzeb biologicznych organizmu) oraz opcjonalnie w przypadku chorych w stadium 3b PChN (w zależności od potrzeb biologicznych organizmu). Rekomendacja dotyczyła możliwości wydawania leku przez farmaceutów oraz do stosowania w warunkach hospitalizacji (zaproponowany poziom odpłatności – 15%).

Niemniej jednak, zgodnie z opinią HAS, brak jest wystarczających dowodów, aby stwierdzić dodatkową korzyść kliniczną ze stosowania produktu leczniczego Ketosteril® w populacji chorych na PChN, stosujących równocześnie dietę o bardzo niskiej zawartości białka (0,4 g/kg/dobę). Korzyści kliniczne leku oceniono jako niskie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

**Tabela 13.**

**Charakterystyka rekomendacji finansowej dla ocenianej interwencji wydanej przez zagraniczną organizację**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ketosteril®	HAS 2015	Pozytywna	Chorzy w 4. lub 5. stadium PChN (chorzy nie poddawani dializoterapii, którzy wymagają obniżenia zawartości białka w diecie do 0,3-0,4 g/kg/dobę lub 0,6 g/kg/dobę – w zależności od potrzeb biologicznych organizmu) oraz opcjonalnie w przypadku chorych w stadium 3b PChN	Produkt leczniczy Ketosteril® jest rekomendowany w ramach wydawania przez farmaceutów oraz do stosowania w warunkach hospitalizacji (zaproponowany poziom odpłatności – 15%). Brak jest wystarczających dowodów, aby stwierdzić dodatkową korzyść kliniczną ze stosowania leku w populacji chorych na PChN, stosujących

<sup>6</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnej

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			(w zależności od potrzeb biologicznych organizmu).	równocześnie dietę o bardzo niskiej zawartości białka (0,4 g/kg/dobę). Korzyści kliniczne leku oceniono jako niskie.

## 5. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [45] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [56] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 3.6.1 wytycznymi klinicznymi, istotną rolę w terapii chorych na PChN odgrywa odpowiednio dobrana terapia żywieniowa z zastosowaniem diety z odpowiednio niską podażą białka z lub bez dodatku ketoanalogów aminokwasów.

Zgodnie z najnowszymi informacjami przedstawionymi przez Instytut Żywności i Żywienia (IŻŻ), zalecane spożycie białka (RDA, ang. *Recommended Dietary Allowance* – poziom spożycia pokrywający zapotrzebowanie prawie wszystkich (97,5%) zdrowych osób) w Polsce, u osób w wieku  $\geq 19$ . r.ż. wynosi 0,9 g/kg/dobę. Z kolei, na podstawie norm Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, ang. *European Food Safety Authority*) oraz

WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia), norma ta<sup>7</sup> wynosi 0,83 g/kg/dobę. Jak podkreślono w dokumencie IŻŻ, normy polskie są wyższe niż przedstawione w zagranicznych publikacjach, gdyż obliczono je po zastosowaniu wskaźnika wartości odżywczej białka PDCAAS (ang. *protein digestibility-corrected amino acid score*) w białku krajowej racji pokarmowej [21, 58].

W zależności od zawartości białka w diecie wyróżnia się diety niskobiałkowe (LPD, ang. *low protein diet*) lub diety bardzo niskobiałkowe (VLPD, ang. *very low protein diet*). Diety te polegają na spożywaniu odpowiednio niższych ilości białka niż zalecane u osób zdrowych. Zarówno na podstawie wytycznych klinicznych, jak i wyżej przedstawionych norm spożycia białka, można stwierdzić, iż nie jest możliwe dokładne określenie wartości podaży protein, które można by określić jako wskazane do stosowania w ramach LPD i VLPD.

Według wytycznych klinicznych podczas stosowania LPD najniższa bezpieczna podaż białka w diecie, przy której nie obserwuje się zazwyczaj cech niedożywienia wynosi 0,6 g/kg/dobę. Obniżenie podaży białka w diecie poniżej 0,6 g/kg/dobę (VPLD) może zagrażać zdrowiu i życiu chorych, dlatego dietę VLPD najczęściej suplementuje się preparatami ketoanalogów aminokwasów (sVLPD, ang. *supplemented very low protein diet*). Dostarczają one niezbędne aminokwasy, jednocześnie minimalizując podaż azotu z nich pochodzącego. Nawet przy stosowaniu ketoanalogów aminokwasów obniżenie podaży białka w VLPD poniżej 0,3 g/kg/dobę nie jest zalecane [4, 6, 41].

Do diet o niskiej podaży białka zaliczyć można także diety wegańskie (lub wegetariańskie), w których podaż białka wynosi około 0,7 g/kg/dobę (0,6-0,8 g/kg/dobę) [5].

Każda z wyżej wymienionych diet może być modyfikowana w zakresie podaży sodu, węglowodanów, czy tłuszczów, odpowiednio do stanu chorego (np. u chorych na PChN z towarzyszącą cukrzycą, zespołem nerczycowym, czy anemią) [5].

---

<sup>7</sup> w przypadku EFSA, norma ta określana jest jako PRI (ang. *population reference intakes* – spożycie referencyjne na poziomie populacji) określa poziom spożycia składników odżywczych, który jest odpowiedni praktycznie dla wszystkich osób w danej grupie ludności

---

**Tabela 14.**  
**Porównanie diet stosowanych u chorych na PChN**

Oceniany parametr		LPD	VLPD	Dieta wegańska lub wegetariańska
Składniki odżywcze	Zapotrzebowanie energetyczne	Wysokie	Wysokie	Wysokie
	Białko [g/kg/dzień]	Nie mniej niż 0,6	Nie mniej niż 0,3	0,7 (0,6-0,8)
	Główne źródło białka	Białko zwierzęce	Białko roślinne	Białko roślinne
	Fosforany [mg/dobę]	500-600	300-400	500-600
	Sód [mmol/dobę]	100	100	100
Suplementy	Produkty z obniżoną zawartością białka	Tak	Tak	Nie
	EAA + KA	Opcjonalnie	Tak	Opcjonalnie
	Wapń [g/dobę]	0,5-1,0	0,5-1,0	0,5-1,0
	Witamina B12	Opcjonalnie	Tak	Tak
	Żelazo	Opcjonalnie	Tak	Tak
Zalety		Nie wymaga drastycznej zmiany sposobu odżywiania. Jak każda dieta z obniżoną zawartością białka zapewnia obniżenie stężenia fosforu, zmniejszenie kwasicy metabolicznej, stresu oksydacyjnego i ryzyka hiperkaliemii, zmniejsza generację związków azotowych, a tym samym toksemię mocznicową i spowalnia postęp choroby w kierunku	<b>Prawdopodobnie najwyższa skuteczność w wydłużeniu czasu do terapii nerkozastępczej.</b> W porównaniu z LPD obniża stężenie siarczanu indoksyłu <sup>8</sup> : zapewnia lepszą kontrolę ciśnienia krwi [27], zmniejsza stężenie fosforanów <sup>9</sup> w moczu i krwi [9]. Dieta roślinna przyczynia się do zwiększenia stężenia wodorowęglanów	Nie wymaga stosowania specjalnych produktów z obniżoną zawartością białka. Dieta roślinna przyczynia się do zwiększenia stężenia wodorowęglanów w osoczu, zmniejszając w ten sposób kwasicy metaboliczną. Wpływa także korzystnie na ciśnienie krwi.

<sup>8</sup> siarczan indoksyłu jest jedną z toksyn mocznicowych; u chorych z upośledzoną funkcją nerek obserwuje się wyraźnie wyższe stężenia tego związku, co jest dodatnio skorelowane z nasileniem licznych stanów patologicznych, w tym indukacją stresu oksydacyjnego, czy procesu zapalnego. Zmianom tym często towarzyszą zaburzenia układu krążenia, zwłóknienie serca, kalcyfikacja tętnic, osteodystrofia oraz postępująca utrata funkcji nerek ze współistniejącym zwłóknieniem śródmiąższowym

<sup>9</sup> u chorych z zaawansowaną PChN nadmierna ilość fosforanów może prowadzić do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerkowej (w tym powstawania zwapnień w tkankach miękkich, ścianach naczyń, zastawkach serca)

Oceniany parametr	LPD	VLPD	Dieta wegańska lub wegetariańska
	SNN. Zmniejsza ilość wydalanego białka u chorych (proteinurię).	w osoczu, zmniejszając w ten sposób kwasicę metaboliczną. W porównaniu z dietą wegańską, dopuszcza możliwość spożycia mięsa. Mniejsze ryzyko niedożywienia u chorych stosujących KA.	
Wady	Jak każda z diety z obniżoną podażą białka, wymaga stosowania się do zaleceń dietetycznych, co może być kłopotliwe dla niektórych chorych. Możliwe ryzyko niedożywienia przy nieodpowiedniej podaży pokarmów.	Konieczność stosowania nier refundowanych KA. Konieczność suplementacji żelaza i witaminy B12.	Dla części chorych dostosowanie się do diety bezmięsnej może być kłopotliwe. Ograniczona ilość pokarmów możliwych do spożycia. Konieczność suplementacji żelaza i witaminy B12.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wu 2017, Bellizzi 2016, Piccoli 2016, Piccoli 2015 [5, 39, 40, 60]

Należy podkreślić, iż cel suplementacji ketoanalogami jest różny u chorych stosujących diety LPD i VLPD. W pierwszym przypadku KA są potrzebne, aby zapobiec wystąpieniu niedożywienia białkowego, podczas gdy w przypadku VLPD dodatek ketoanalogów pozwala ułatwić postępowanie dietetyczne (redukcję spożycia protein) u chorych wcześniej nie stosujących ograniczeń dietetycznych, którzy wymagają wdrożenia diety wegańskiej lub u chorych, którzy nie chcą lub nie mogą stosować wyłącznie bogatych w białko pokarmów roślinnych. Co istotne, wykazano iż zastosowanie sVLPD może skutecznie opóźnić progresję PChN, nie powodując niedożywienia [25, 39].

Sposób odżywiania zależy od stopnia upośledzenia czynności nerek i dlatego dieta powinna być ustalana przez lekarza indywidualnie dla każdego chorego. Podaż białka w diecie należy modyfikować w zależności od stopnia uszkodzenia nerek określonego na podstawie GFR, co przedstawiono w poniższej tabeli [9, 13].

**Tabela 15.**  
**Zalecenia żywieniowe w zależności od stadium PChN**

Stadium PChN	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Podaż białka	Komentarz
G1	≥90	Normalne spożycie: 1,2-1,0 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika
G2	60-89	Normalne spożycie: 1,2-1,0 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika
G3a	45-59	Nieznacznie niższe spożycie: 0,8 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika
G3b	30-44	Ograniczone spożycie: 0,7-0,6 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika, ograniczenie podaży fosforanów
G4	15-29	Ograniczone spożycie: 0,7-0,6 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika, ograniczenie podaży fosforanów
		Bardzo ograniczone spożycie: <0,6 g/kg/dzień	Suplementacja ketoanalogami
G5	<15	Ograniczone spożycie: do maksymalnie 0,6 g/kg/dzień	Utrzymywanie właściwej podaży kalorii oraz sodu, tłuszczów, błonnika, ograniczenie podaży fosforanów
		Bardzo ograniczone spożycie: 0,3-0,4 g/kg/dzień	Suplementacja ketoanalogami

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Bellizzi 2013, Dabrowski 2011* [4, 9]

Zastosowanie diet niskobiałkowych lub bardzo niskobiałkowych może wiązać się z ryzykiem pojawienia się niedożywienia białkowo-kalorycznego. Z tego powodu konieczna jest ścisła kontrola stanu odżywienia chorych przed włączeniem diety, jak również przez cały czas trwania terapii. Konieczna jest też stała opieka dietetyka, która ma zapewnić przestrzeganie zaleceń dotyczących białka, jak również kalorii [69].

Stosowanie diety z obniżoną podażą białka polega na spożywaniu odpowiednich produktów spożywczych z możliwą suplementacją za pomocą tzw. diet przemysłowych w postaci drinków lub proszku. Takie postępowanie terapeutyczne nie jest objęte finansowaniem z budżetu państwa [38].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, zastosowanie VLPD wymaga terapii ketoanalogami aminokwasów, co jest równoznaczne z analizowaną interwencją (produkt leczniczy Ketosteril® stosuje się z VLPD). Ponadto, jak już wspomniano w raporcie, na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych oraz rekomendacji HAS można wnioskować, iż **zmniejszenie spożycia białka poniżej 0,6 g/kg/dobę wymaga dodatku**



---

**niezbędnych aminokwasów. Wartość tą należy uznać za najniższą podaż białka, którą można stosować jeszcze bez wdrożenia terapii ketoanalogami aminokwasów.**

W związku z powyższym, za najbardziej odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji w zdefiniowanej populacji docelowej (pierwotnie zdefiniowana populacja w 4. i 5. stadium zaawansowania PChN), stanowiący aktualną praktykę kliniczną, uznano **dietę niskobiałkową o podaży białka równej 0,6 g/kg/dzień**.

Z uwagi na zmiany w opisie programu lekowego po konsultacji z ekspertami klinicznymi niezbędnym niezbędne było również redefiniowanie komparatora, który ze względu na poszerzenie populacji docelowej o chorych w 3. stadium zaawansowania PChN. Przy tak definiowanej populacji i opisie programu (konieczność stosowania przed włączeniem do programu diety o podaży białka nie przekraczającej 0,8 g/kg m.c./dobę) jako komparator należy uznać **dietę niskobiałkową o podaży białka nie większej niż 0,8 g/kg m.c./dobę<sup>10</sup>**.

## 5.1. Dieta niskobiałkowa

Główne zaburzenia metaboliczne w PChN pojawiają się w stadium 3b choroby. Większość chorych wykazuje wówczas jawną wtórną nadczynność przytarczyc, zwiększone stężenie potasu i fosforanów w surowicy, kwasicę metaboliczną, niedokrwistość i subkliniczną retencję wody. 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. Ma ono na celu zmniejszenie obciążenia ww. metabolitami, powodującymi upośledzenie czynności nerek, a tym samym redukcję objawów PChN i zapobiegnięcie nadmiernemu powstawaniu toksyn mocznicowych, czy niedożywienia. Postępowanie takie przeciwdziała oraz redukuje czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych co przyczynia się do opóźnienia rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego [5].

---

<sup>10</sup> Należy zakładać, że dla tak zdefiniowanego programu lekowego chorzy 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.)

---



Dieta z ograniczoną zawartością białka do wartości 0,6 g/kg/dobę stanowi dietę typowo węglowodanową. Charakterystyczne dla LPD jest ograniczenie spożycia protein do granic tolerancji tego składnika przez chorego. Ilość podawanego białka zmienia się w czasie trwania choroby. Należy je dobierać tak, aby nie uszkadzało nerek oraz nie dopuszczało do ujemnego bilansu azotowego i nie doprowadzało do wyniszczenia organizmu. Wykazano, że zalecana ilość białka wynosząca 0,6 g/kg/dobę w porównaniu z dietą z podażą białka w wysokości 0,8 g/kg/dobę pozwala na lepszą kontrolę objawów nadczynności przytarczyc i kwasicy metabolicznej, nawet u chorych niedokładnie przestrzegających diety [5, 6, 53].

Zalecenia żywieniowe obejmują podaż podstawowych składników odżywczych, czyli: białka, energii w postaci węglowodanów i tłuszczów, fosforu, potasu, sodu, płynów (wody) oraz wapnia, żelaza i witamin. Przekroczenie podaży płynów oraz potasu może stanowić zagrożenie dla życia chorego. Te parametry muszą być szczególnie skrupulatnie kontrolowane [41].

Zazwyczaj zaleca się, aby co najmniej 50% spożywanego białka odznaczało się wysoką wartością biologiczną tzn. było bogate w egzogenne aminokwasy. Źródłem takiego białka powinny być ryby, białko jaja, drób (indyki, kurczaki) oraz mleko i jego przetwory [41].

**Tabela 16.**  
**Zalecenia żywieniowe w diecie niskobiałkowej**

Produkty i potrawy	Zalecane	Zalecane w umiarkowanych ilościach	Przeciwwskazane
Napoje	b/d	Herbata z cytryną, herbata z mlekiem, kawa zbożowa z mlekiem, mleko, napoje owocowo-warzywne, soki owocowo-warzywne, koktajle (w dozwolonej ilości płynów)	Kakao, płynna czekolada, napoje alkoholowe, kawa prawdziwa, napoje gazowane zawierające fosfor
Pieczywo	Pszenne, niskobiałkowe, niskosodowe	b/d	Zwykłe pieczywo solone
Dodatki do pieczywa	Masło, dżem, marmolada, miód	Ser twarogowy, mięso gotowane, pasty serowo-warzywne, serowo-rybne, mięsno-jarzynowe	Wędliny, konserwy, ryby wędzone, śledzie marynowane, sery dojrzewające
Zupy i sosy gorące	Sosy łagodne zaciągane żółtkiem, zaprawiane masłem, zagęszczane skrobią pszenną lub ziemniaczaną: koperkowy, potrawkowy, cytrynowy	Krupnik, jarzynowe z dozwolonych warzyw, ziemniaczana, przetarte owocowe, zaprawiane skrobią pszenną lub ziemniaczaną z dodatkiem świeżego masła lub zaciągane żółtkiem	Na wywarach mięsnych, kostnych, grzybowych, rosoly, buliony, kapuśniak, ogórkowa, z nasion strączkowych, zaprawiane mąką, zasmażkami, sosy ostre na wywarach mięsnych,

Produkty i potrawy	Zalecane	Zalecane w umiarkowanych ilościach	Przeciwwskazane
			kostnych, grzybowych, zasmażane
Dodatki do zup	Grzanki z pieczywa niskobiałkowego, ziemniaki, makarony z mąki niskobiałkowej	Kasze, ryż	Dodatki z jajami, jaja na twardo, nasiona roślin strączkowych, groszek ptysiowy
Mięso, drób, ryby	b/d	Cielęcina, wołowina, królik, kurczak, indyk, ryby (szczególnie morskie: łosoś, makrela, tuńczyk, halibut)	Wszystkie w większych ilościach, tłuste gatunki: wieprzowina, baranina, gęsi, kaczki, potrawy marynowane, wędzone
Potrawy mięsne i półmięsne	Budynie z mięsa gotowanego, kasz, warzyw, risotto z mięsem i warzywami, ryż z jabłkami, ryż z warzywami, kluski śląskie, kopytka, knedle z owocami – z dodatkiem mąki niskobiałkowej	Zapiekanki z kasz, warzyw i mięsa, kluski ziemniaczano-serowe z mąki niskobiałkowej	Bigos, fasolka po bretońsku, pierogi z serem, pierogi z mięsem
Warzywa	Ziemniaki gotowane, w postaci puree	Marchew, dynia, buraki, kabaczek, szparagi, pietruszka, seler, szpinak, sałata zielona, pomidor, cykoria, fasolka szparagowa, groszek zielony, kalafior, brokuły, warzywa gotowane, rozdrobnione, w formie puree, z masłem	Kiszonki, konserwowane octem, warzywa solone, nasiona roślin strączkowych, ogórki kiszane, konserwowe, czosnek, cebula, brokiew, rzepa, kalarepa, warzywa zasmażane, surowe, Ziemniaki smażone: frytki, placki ziemniaczane
Owoce	b/d	Jagodowe, cytrusowe, jabłka, morele, brzoskwinie, winogrona, wiśnie, melon, kiwi, śliwki	Owoce niedojrzałe, suszone, daktyle, czereśnie, owoce marynowane
Desery	Kisiele z dozwolonych owoców, galaretki, ciasta ze skrobi pszennej i ziemniaczanej	Kompoty, budyń mleczny ze skrobią ziemniaczaną lub pszenną (płynne desery wlicza się do ogólnej ilości płynów)	Tłuste kremy z używkami, desery z przeciwwskazanych owoców z czekoladą, z orzechami, ciasta
Przyprawy	Sok z cytryny, kwasek cytrynowy, cukier, pietruszka, zielony koperek, majeranek, rzeżucha, kminek, melisa	Owoce niedojrzałe, suszone, daktyle, czereśnie, owoce marynowane	Ocet, pieprz, musztarda, papryka ostra, chrzan, maggi, kostki bulionowe, ziele angielskie, liść laurowy

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie [53]

U chorych na PChN można wdrożyć także dietę niskobiałkową opartą na białku pochodzenia roślinnego (wegetariańską lub wegańską – dieta wykluczająca wszystkie produkty pochodzenia zwierzęcego tj.: jaja, nabiał itp.). W diecie tej stosuje się odpowiednie kombinacje zbóż i warzyw, w celu pokrycia zapotrzebowania na niezbędne aminokwasy [5, 23].

Mimo, że zboża nie są bogate w białka o wysokiej wartości biologicznej, stanowią one źródło metioniny. Z kolei warzywa są bogate w lizynę, co łącznie czyni te pokarmy komplementarnymi

w odniesieniu do składu aminokwasów. Co istotne, przy takim samym spożyciu białka, proteiny pochodzenia roślinnego mają mniejszy wpływ na przepuszczalność kłębuszków i hemodynamikę oraz powodują mniejszą produkcję kwasów niż białka zwierzęce. Skład diety wegańskiej jest korzystny w odniesieniu do zawartości lipidów i kwasów tłuszczowych, co przyczynia się do obniżenia ciśnienia krwi. Fosforan jest obecny głównie w postaci fitynianów, ma dość niski współczynnik wchłaniania jelitowego, co zmniejsza, nawet przy równoważnej zawartości fosforanów, rzeczywiste obciążenie dietetyczne fosforanem. Warto podkreślić, iż w diecie wegańskiej spożycie mięsa lub ryb nie jest dozwolone, przez co niezbędna jest suplementacja żelaza i witaminy B12 [5].

Ograniczona możliwość wyboru produktów spożywczych w diecie wegańskiej, jak również w konwencjonalnej diecie niskobiałkowej po dłuższym czasie może prowadzić do monotonii i powtarzalności. Problem ten stanowi główny czynnik przyczyniający się do pogorszenia przestrzegania zaleceń dietetycznych przez chorego. Od momentu wykazania podobnych rezultatów u chorych stosujących dietę wegańską i LPD, sugeruje się możliwość zastosowania tych diet naprzemiennie. Taka strategia pozwala uniknąć wykluczenia danych kategorii żywności (zbóż w LPD lub białek zwierzęcych w diecie wegańskiej) i redukuje konieczność stosowania specjalnych produktów bezbiałkowych [5].

Oprócz typowego postępowania dietetycznego polegającego m.in. na unikaniu żywności bogatej w białko, czy stosowaniu dostępnych na rynku gotowych produktów spożywczych ubogich w proteiny, dla chorych na PChN w okresie leczenia zachowawczego (przeddializacyjnym) dostępne są także tzw. diety przemysłowe w postaci drinków lub proszku. Są to produkty hiperkaloryczne, o mniejszej zawartości białka (6-10% czyli 2-5 g/100 ml), o ograniczonej zawartości sodu, potasu, chlorków, fosforanów, czy magnezu. Dodatkowo natomiast zawierają L-karnitynę i taurynę (przykładowe preparaty to Fresubin Renal, Renilon 4.0, Suplena, Survimed Renal) [41].

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

PChN wiąże się z występowaniem poważnych ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu chorego, wpływa na jego życie społeczne, zawodowe i rodzinne. W związku z powyższym, istotna jest ocena jakości życia związanej z chorobą. Jest to klinicznie istotny punkt końcowy, pozwalający stwierdzić, jak terapia wpływa na samopoczucie chorego.

Ponadto, biorąc pod uwagę, iż PChN w najcięższych przypadkach może prowadzić do zgonu, zasadnym zdaje się także ocena częstości występowania tego zdarzenia.

Jak przedstawiono w opisie problemu zdrowotnego, terapia zachowawcza w PChN ma na celu opóźnienie postępu PChN. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny punktów końcowych w badaniach dotyczących schorzeń nerek, progresję PChN można określić na podstawie spadku poziomu czynności nerek lub konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego. Określenie redukcji czynnościowej nerek można dokonać na podstawie pomiaru spadku GFR. W praktyce korzysta się z obliczonych wartości eGFR, ze względu na kosztowność i niepraktyczność wykonania pomiaru GFR (wymaga dokonania dobowej zbiórki moczu). Najczęściej określa się wartość 50% redukcji eGFR. W niektórych badaniach można się także spotkać z określeniem czasu do wystąpienia SNN, przy czym należy zwrócić uwagę, iż nie jest to równoznaczne z rozpoczęciem dializy, gdyż decyzja o wdrożeniu terapii nerkozastępczej podejmowana jest indywidualnie u każdego chorego [2, 12, 15].

Pomimo pewnych ograniczeń, w celu oceny funkcji nerek, w badaniach często ocenia się także stężenie kreatyniny w surowicy (stężenie kreatyniny zależy między innymi od masy mięśniowej, wieku, płci i sekrecji cewkowej, co może wpływać na uzyskany wynik). Pomiar ten jest swoistym laboratoryjnym surogatem oceny klirensu nerkowego, pozwala na obliczenie eGFR. W części badań oceniane jest także podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (co odpowiada około 57% spadkowi eGFR obliczanemu według wzoru CKD-EPI). Niekiedy istotne obniżenie filtracji kłębuszkowej obserwuje się zanim wystąpi wzrost stężenia kreatyniny

---

w surowicy, przekraczający górny zakres normy. Wynika to z zależności między stężeniem kreatyniny a GFR. Zależność tych dwóch parametrów nie jest liniowa, jej przebieg opisuje raczej kształt hiperboli. Tak więc, niezależnie od wielkości parametrów wyjściowych każde zmniejszenie powierzchni filtracyjnej kłębuszków o połowę powoduje podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy [2, 34].

W celu oceny funkcji nerek stosuje się także oznaczenie mocznika w surowicy. Jest to mniej dokładny wskaźnik czynności nerek niż oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, gdyż jego stężenie zależy również od innych czynników (np. ilości spożywanego białka). Jednakże jego oznaczenie jest istotne, szczególnie u chorych w późniejszych stadiach PChN, gdyż mocznik, będąc związkami azotowym, prowadzi do wystąpienia toksemii mocznicowej i tym samym do postępu choroby w kierunku SNN. Stężenie mocznika odzwierciedla nie tylko czynność nerek, lecz także wątroby, zawartość wody w ustroju i katabolizm białka [6, 10, 13].

Zgodnie z wytycznymi EMA, do oceny progresji PChN można posłużyć się także markerami uszkodzenia nerek, tj. jak ocena proteinurii/albuminurii [15].

Kolejną kategorią punktów końcowych istotnych do określenia efektów leczenia jest ocena stanu odżywienia chorych na PChN. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 3.4.3., szczegółowa ocena stanu odżywienia obejmuje odpowiednią ocenę podaży składników odżywczych (białka, dostarczanych kalorii), badania antropometryczne (m.in. BMI, masa ciała), czy biochemiczne (np. cholesterol, triglicerydy). Do oceny stanu odżywienia można posłużyć się także subiektywną globalną skalą oceny (SGA), rekomendowaną do wykrywania niedożywienia. Ponadto, w ocenie stanu odżywienia zastosowanie mogą mieć kwestionariusze oceny apetytu, ocena siły mięśniowej, czy markery stanu zapalnego.

W przebiegu PChN obserwuje się nieprawidłowości metabolizmu wapnia, magnezu, potasu, czy fosforu. Z powodu upośledzonego wydalania kwasów dochodzi do rozwoju kwasicy metabolicznej, czyli obniżenia stężenia wodorowęglanów we krwi. W związku z powyższym zasadna zdaje się także ocena zaburzeń metabolicznych w przebiegu PChN.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w PChN jest chorobą przewlekłą i wymaga leczenia przez całe życie, problematycznym dla chorego może być ciągłe stosowanie się do zaleceń lekarskich. Poprzez przestrzeganie zalecanej diety chory może zminimalizować ryzyko powikłań związanych z niezrównoważonym odżywianiem. Z tego powodu, istotnym jest ocena przestrzegania

---

---

zaleceń lekarskich (*compliance/adherence*). *Compliance* definiowany jest jako zakres, w jakim chory przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem, natomiast *adherence* to zakres, do jakiego zachowanie chorego pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez lekarza zleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia) [48].

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Ketosteril® w populacji docelowej uwzględniane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ **jakość życia związana z chorobą;**
- ⊕ **punkty końcowe dotyczące progresji PChN:**
  - ⊗ rozpoczęcie terapii nerkozastępczej / wystąpienie SNN;
  - ⊗ redukcja eGFR;
- ⊕ **punkty końcowe dotyczące funkcji nerek:**
  - ⊗ poziom eGFR;
  - ⊗ proteinuria;
- ⊕ **punkty końcowe dotyczące ciśnienia krwi;**
- ⊕ **konieczność stosowania suplementacji;**
- ⊕ **punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:**
  - ⊗ ocena prawidłowego stanu odżywienia;
  - ⊗ ocena parametrów antropometrycznych;
  - ⊗ ocena parametrów biochemicznych;
  - ⊗ częstość występowania zgonów;
  - ⊗ profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **stosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*adherence/compliance*).**

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest

---



---

wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Należy podkreślić, iż punkty końcowe tj. redukcja eGFR, ocena stężenia kreatyniny, czy mocznika stanowią surogatowe punkty końcowe. Są one swoistymi predyktorami wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń (np. rozpoczęcia terapii nerkozastępczej) [19]. W analizie klinicznej zostanie szczegółowo przedstawiony związek między wykorzystanymi w raporcie surogatami a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

---



---

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *Rozporządzeniem 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* [45] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [20].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie 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.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Ketosteril® (ketoanalogów aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą względem niskobiałkowej diety w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek,

---

---

u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (kryteria włączenia określone w pierwotnej wersji analizy), określonym poniżej:

- ⊕ **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.<sup>11</sup>.
- ⊕ **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), stosowany w zapobieganiu i leczeniu, w połączeniu z ograniczonym spożyciem białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 40 g/dobę (<0,6 g/kg/dobę).
- ⊕ **komparatory:**
  - ⊗ dieta o ograniczonym spożyciu białka w pożywieniu w ilości równej 40 g / dobę (0,6 g/kg/dobę);
  - ⊗ dowolny komparator (w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i wskazany komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie).
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakości życia związanej z chorobą, progresji PChN, oceny funkcji nerek, ciśnienia krwi, potrzeby przyjmowania leków hipotensyjnych i suplementów, a także oceny prawidłowego stanu odżywienia, parametrów antropometrycznych i biochemicznych, częstości występowania zgonów i zdarzeń niepożądanych oraz stosowania się do zaleceń terapeutycznych.
- ⊕ **metodyka:**
  - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez

---

<sup>11</sup> z wykluczeniem chorych z istotnymi chorobami towarzyszącymi tj. cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych

---

metaanaliz);

- ⊕ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- ⊕ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- ⊕ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- ⊕ uwzględniane będą publikacje pełnotekstowe, w których brało udział co najmniej 10 chorych w grupie, i w których przeprowadzono wstępną ocenę stosowania się do diety o obniżonej podaży białka przed zastosowaniem opiniowanej technologii;
- ⊕ język publikacji: polski lub angielski.

Ze względu za zmiany w opisie programu lekowego, kryteria włączenia do analizy klinicznej musiały zostać zmodyfikowane. Zmienione kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

- ⊕ **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  $\geq 3$  miesiące (spożycie białka nie wyższe niż 0,8 g/kg m.c./dobę).<sup>12</sup>.
- ⊕ **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.
- ⊕ **komparatory:**
  - ⊕ dieta o ograniczonym spożyciu białka w pożywieniu w ilości maksymalnie 0,8 g/kg m.c./dobę.;

---

<sup>12</sup> z wykluczeniem chorych z istotnymi chorobami towarzyszącymi tj. cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych

---

- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakości życia związanej z chorobą, progresji PChN, oceny funkcji nerek, ciśnienia krwi, potrzeby przyjmowania leków hipotensyjnych i suplementów, a także oceny prawidłowego stanu odżywienia, parametrów antropometrycznych i biochemicznych, częstości występowania zgonów i zdarzeń niepożądanych oraz stosowania się do zaleceń terapeutycznych.
- ⊕ **metodyka:**
  - ⊕ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
  - ⊕ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
  - ⊕ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
  - ⊕ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
  - ⊕ uwzględniane będą publikacje pełnotekstowe, w których brało udział co najmniej 10 chorych w grupie, i w których przeprowadzono wstępną ocenę stosowania się do diety o obniżonej podaży białka przed zastosowaniem opiniowanej technologii;
  - ⊕ język publikacji: polski lub angielski.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla Ketosterilu® stosowanego łącznie z bardzo niskobiałkową dietą istnieje badanie *Garneata 2016*. Jest to randomizowane, otwarte, jednośrodkowe badanie prowadzone z udziałem 207 chorych na PChN. Badanie to umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa Ketosterilu® stosowanego łącznie z bardzo niskobiałkową dietą względem diety niskobiałkowej, dlatego najprawdopodobniej będzie stanowiło podstawę dalszych analiz. Dla tego badania przeprowadzono także badanie pilotażowe – publikacja *Mircescu 2007*, które również będzie analizowane w niniejszym raporcie. Ponadto, odnaleziono krótkookresowe badanie *Feiten 2005*, które może stanowić uzupełnienie wyników przedstawionych w wyżej opisanych publikacjach.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się

nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>13</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą względem diety niskobiałkowej w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek. Analizowana technologia medyczna nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora, wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [56] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [45].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta przede wszystkim na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

---

<sup>13</sup> 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

---

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w połączeniu z bardzo niskobiałkową dietą względem diety niskobiałkowej w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, u których obserwuje się następstwa nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek, który aktualnie nie jest w Polsce refundowany. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

---

---

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) w przedstawionym wskazaniu.

---



## 9. Załączniki

### 9.1. Projekt programu lekowego (wersja pierwotna)

#### LECZENIE PACJENTÓW Z CHOROBIAMI NEREK KETOANALOGAMI AMINOKWASÓW (ICD10: N18)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do programu kwalifikują się pacjenci spełniający wszystkie niżej wymienione kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przewlekła choroba nerek z następstwami nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek;</li> <li>2) 4. lub 5. stadium choroby (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii);</li> <li>3) przeciwwskazania lub brak wskazań do leczenia nerkozastępczego;</li> <li>4) brak cech niedożywienia – ocena stopnia odżywienia według skali SGA = A lub B (ang. <i>Subjective Global Assessment</i>);</li> <li>5) BMI w granicach normy;</li> <li>6) redukcja eGFR &lt;4 ml/min w ciągu roku;</li> <li>7) proteinuria &lt;1 g/g kreatyniny w moczu;</li> <li>8) przestrzeganie ubogobiałkowej diety <b>przez ≥3 miesiące</b> przed rozpoczęciem terapii – <b>spożycie białka nie wyższe niż 0,6 g/kg m.c./dobę</b> – udokumentowane za pomocą PNA;</li> <li>9) deklaracja przestrzegania wymaganej diety pod indywidualnym nadzorem dietetyka;</li> <li>10) zgoda pacjenta (lub osoby upoważnionej) na przyjmowanie ketoanalogów aminokwasów;</li> </ol>	<p>Dawkowanie i sposób podawania – zgodnie z ChPL Ketosteril®. Ponadto od momentu włączenia do programu lekowego chory powinien stosować dietę, w której spożycie białka wynosi 0,3 g/kg m.c./dobę, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu powyżej 0,4 g/kg m.c./dobę.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA);</li> <li>2) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD;</li> <li>3) ocena stopnia odżywienia według skali SGA;</li> <li>4) badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albumin, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów, cholesterolu, trójglicerydów i glukozy;</li> <li>5) badanie moczu z oceną stężenia białka i fosforu;</li> <li>6) ocena aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>7) ocena BMI.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane co 30 dni: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie dziennego spożycia białka (PNA);</li> <li>b) ocena stopnia odżywienia według skali SGA;</li> <li>c) badanie krwi z oceną stężenia: białka C-reaktywnego, albumin, wapnia, potasu, fosforanów, limfocytów,</li> </ol> </li> </ol>

<p>11) wiek <math>\geq 18</math> lat.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <p>Do programu nie mogą być zakwalifikowani pacjenci w przypadku spełnienia co najmniej jednego z niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zakwalifikowanie do leczenia nerkozastępczego;</li> <li>2) chorzy w trakcie leczenia nerkozastępczego;</li> <li>3) brak współpracy pacjenta w zakresie dotychczasowej terapii i kontroli;</li> <li>4) zaburzenia metabolizmu aminokwasów;</li> <li>5) hiperkalcemia;</li> <li>6) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>7) istotne choroby towarzyszące (cukrzyca, niewydolność serca, aktywna choroba wątroby, choroba układu trawienia z upośledzonym wchłanianiem, choroby zapalne lub przyjmowanie leków przeciwzapalnych)</li> <li>8) zaburzenia uniemożliwiające prawidłowe odżywianie (np. anoreksja);</li> <li>9) powikłania mocznicowe (zapalenie osierdzia lub polineuropatia).</li> <li>10) zła tolerancja leczenia lub wcześniejsza nie tolerancja leczenia.</li> </ol> <p>Leczenie w ramach programu zostaje zakończone w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) spełnienie co najmniej 1 z wymienionych kryteriów uniemożliwiających kwalifikację do programu;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ol>		<p>kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, wodorowęglanów, cholesterolu, trójglicerydów i glukozy;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>d) badanie moczu z oceną stężenia białka i fosforu;</li> <li>e) ocena aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>f) ocena BMI.;</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) konsultacje wykonywane co 30 dni:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) konsultacja nefrologiczna;</li> <li>b) w ramach indywidualnego nadzoru nad dietą pacjenta konsultacja z dietetykiem odnośnie właściwego stosowania przez pacjenta wymaganej diety;</li> </ol> </li> <li>3) badania wykonywane co 90 dni:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie GFR z zastosowaniem wzoru MDRD;</li> </ol> </li> <li>4) po roku leczenia ketoanalogami aminokwasów wykonuje się ocenę hamowania progresji choroby na podstawie spadku eGFR.</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
---	--	---

<p>3) poprawa w zakresie stadium zaawansowania choroby – stadium inne niż 4. lub 5. (według klasyfikacji KDIGO bazującej na wartościach GFR i nasileniu albuminurii);</p> <p>4) brak współpracy pacjenta w zakresie przestrzegania bardzo ubogobiałkowej diety, w której <u>spożycie białka wynosi 0,3 g/kg m.c./dobę</u>, przy czym dopuszczalne są odchylenia od tej wartości, jednak nie większe niż do poziomu <u>powyżej 0,4 g/kg m.c./dobę</u>,</p>		
---	--	--

## 9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 17.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.5.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Stadia zaawansowania PChN określone na podstawie GFR.....	14
Tabela 2. Kategorie albuminurii w PChN .....	17
Tabela 3. Podstawowe wzory zalecane w celu szacowania przesączania kłębuszkowego .....	18
Tabela 4. Algorytm postępowania diagnostycznego u chorych na PChN.....	19
Tabela 5. Obraz kliniczny PChN w zależności od stadium zaawansowania choroby ....	22
Tabela 6. Rokowanie u chorych na PChN w zależności od kategorii GFR i albuminurii .....	23
Tabela 7. Zalecana częstotliwość monitorowania GFR i albuminurii u chorych na PChN.....	24
Tabela 8. Szczegółowa ocena stanu odżywienia .....	25
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na PChN z przeciwwskazaniem (brakiem wskazania) do leczenia nerkozastępczego .....	34
Tabela 10. Skład jakościowy produktu leczniczego Ketosteril®.....	42
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Ketosteril® .....	42
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowej oraz stanowiska wydanych przez AOTMiT.....	46
Tabela 13. Charakterystyka rekomendacji finansowej dla ocenianej interwencji wydanej przez zagraniczną organizację.....	48
Tabela 14. Porównanie diet stosowanych u chorych na PChN.....	51
Tabela 15. Zalecenia żywieniowe w zależności od stadium PChN.....	53

---

---

**Tabela 16. Zalecenia żywieniowe w diecie niskobiałkowej.....55**

Tabela 17. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*.....72

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Badve S. V., Palmer S. C., Hawley C. M. i in., *Glomerular filtration rate decline as a surrogate end point in kidney disease progression trials*, *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31: 1425-1436
3. Bart H., Malik S. A., *International Report About Kidney Diseases in 4 European Countries*, 2014, 1-33
4. Bellizzi V., *Low-Protein Diet or Nutritional Therapy in Chronic Kidney Disease?*, *Blood Purif* 2013, 36: 41-46
5. Bellizzi V. Cupisti A., Locatelli F. i in., *Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience*, *BMC Nephrology* 2016, 17 (77): 1-17
6. Borek P., Chmielewski M., *Zastosowanie ketoanalogów aminokwasów u niedożywionych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek*, *Forum Nefrologiczne* 2014, 7 (2): 75-80
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketosteril®, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=3331-c> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
8. Cianciaruso B., Pota A., Pisani A. i in., *Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4–5—a randomized controlled trial*, *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23: 636-644
9. Dąbrowski P., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., *Żywnie w przewlekłej chorobie nerek*, *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2011, 7 (4): 229-237
10. Drabczyk R., *Mocznik*, *Medycyna Praktyczna* 2010, <https://nefrologia.mp.pl/diagnostyka/51975,mocznik> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
11. Drabczyk R., *Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I i cz. II)*, *Medycyna Praktyczna* 2012, <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewlekłej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i> (data dostępu: 28.09. 2018 r.)



12. Dobrek Ł., Thor P. J., *Wybrane białka jako biomarkery uszkodzenia nerek wykorzystywane w diagnostyce nefrologicznej*, Postępy Biochemii 2016, 62 (4): 482-494
13. Dyras P., Gabrowska E., Kubiak W. i in. pod red. Pietrzyk J., *Żywnie chorych z niewydolnością nerek*, 2010, <http://osod.info/download/Zywnie-2010.pdf> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
14. ERA-EDTA Registry, *The ERA-EDTA Registry i san official body of the ERA-EDTA*, Annual Report 2008-2016
15. European Medicines Agency, *Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency*, EMA/CHMP/500825/2016, London 2016
16. Garneata L., Stancu A., Dragomir D., *Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression*, J Am Soc Nephrol 27, 2016
17. Global Value Dossier, Ketosteril® (dostarczone przez Zamawiającego)
18. Główny Urząd Statystyczny; <http://stat.gov.pl/> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
19. Hartung E. A., *Biomarkers and surrogate endpoints in kidney disease*, Pediatr Nephrol. 2016, 31 (3): 381-391
20. 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](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
21. Instytut Żywności I Żywienia, *Zaktualizowane normy żywienia 2017 r.* <http://www.izz.waw.pl/pl/normy-zwienia> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
22. Jabłońska M., Lubas A., Niemczyk S., *Jakość życia w przewlekłej chorobie nerek*, Nefrol. Dial. Pol. 2016, 20: 205-211
23. Jamrozik P., *Dieta wegetariańska*, Medycyna Praktyczna 2012, [https://dieta.mp.pl/diety/zdrowe\\_diety/69678,dieta-wegetarianska](https://dieta.mp.pl/diety/zdrowe_diety/69678,dieta-wegetarianska) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
24. Jaracz J., *Zaburzenia psychiczne i choroby nerek*, Psychiatria po Dyplomie 2010, 7 (5): 54-57

- 
25. 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 2015: 1-10
  26. Johns T. S., Yee J., Smith-Jules T. i in., *Interdisciplinary care clinics in chronic kidney disease*, BMC Nephrology 2015, 16 (161): 1-10
  27. Kamiński T., Karbowska M., Pawlak D., *Receptor węglowodorów aromatycznych (AhR) i jego endogenny agonista – siarczan indoksyłu w przewlekłej chorobie nerek*, Postepy Hig Med Dosw (online) 2017, 71: 624-632
  28. 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
  29. Koton-Czarnecka Marta, *Pogorszenie rokowań dla pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek*, Puls Medycyny, 3.11.2004 r.; <http://pulsmedycyny.pl/2578970,57794,pogorszenie-rokowan-dla-pacjentow-z-przewlekla-niewydolnoscia-nerek> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  30. Król E. (w imieniu Grupy PChN), *Pogorszenie czynności nerek, czyli co należy wiedzieć w wypadku stwierdzenia obniżonego przesączania kłębuszkowego*, Forum Nefrologiczne 2009, 2 (2): 112-119
  31. Król E., Rutkowski B., *Diagnostyka przewlekłej choroby nerek*, <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1181,diagnostyka-przewleklej-choroby-nerek> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  32. Król E., Rutkowski B., *Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka*, Forum Nefrologiczne 2008, 1 (1): 1-6
  33. Małgorzewicz S., Czajka B., Kaczkan M. i in., *Niedożywienie białkowo-kaloryczne – rozpoznawanie i monitorowanie*, Forum Nefrologiczne 2013, 6 (2): 77-83
  34. Matys U., Bachórzewska-Gajewska H., Małyszko J., *Cukrzycowa choroba nerek – trudności diagnostyczne w codziennej praktyce klinicznej*, [http://diabetologiaonline.pl/lekarz\\_diabeto\\_adoz,info,358.html](http://diabetologiaonline.pl/lekarz_diabeto_adoz,info,358.html) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  35. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M., *Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek*, Choroby wewnętrzne. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378
-

- 
36. National Kidney Foundation, *Informacje na temat przewlekłej choroby nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin*, 2007, [https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601\\_fai\\_patbro\\_aboutckd\\_pharmanet\\_polish\\_june08.pdf](https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  37. Nowicki M., *Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek*, Choroby Serca i Naczyń 2007, 4 (3): 137-141
  38. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.*
  39. Picoli G. B., Capizzi I., Vigotti F. N. i in., *Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines?*, BMC Nephrology 2016, 17 (76): 1-13
  40. Piccoli G. B., Vigotti F. N., Leone F. i in., *Low-protein diets in CKD: how can we achieve them? A narrative, pragmatic review*, Clin Kidney J 2015, 8: 61-70
  41. Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, *Żywienie pacjentów w okresie leczenia zachowawczego*, 2015, [https://nefroedu.pl/dla\\_pacjentow/dieta\\_w\\_chorobach\\_nerek/zalecenia\\_zywieniowe/dieta\\_u\\_chorych\\_z\\_przewlekla\\_choroba\\_nerek\\_leczonych\\_zachowawczo](https://nefroedu.pl/dla_pacjentow/dieta_w_chorobach_nerek/zalecenia_zywieniowe/dieta_u_chorych_z_przewlekla_choroba_nerek_leczonych_zachowawczo) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  42. *Program wczesnego wykrywania przewlekłej choroby nerek dla mieszkańców województwa łódzkiego*, 2016, [https://rpo.lodzkie.pl/images/2016/354-poddzialanie-x32/Zalacznik\\_12\\_Program.doc](https://rpo.lodzkie.pl/images/2016/354-poddzialanie-x32/Zalacznik_12_Program.doc) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  43. *Przewlekła choroba nerek – Choroby nerek i dróg moczowych – Choroby – Podręcznik Interna*, Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2>. (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  44. Renke M. Parszuto J., Rybacki M. i in., *Przewlekła choroba nerek – Istotne informacje dla lekarza medycyny pracy*, Medycyna Pracy 2018, 69 (1): 67-75
  45. *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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
-

- 
46. Rutkowski B., *PChN – epidemiologia*, Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Konferencja prasowa, Warszawa 04.03.2010
  47. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i in., *Polski Rejestr Nefrologiczny. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007*, Gdańsk 2009
  48. Rycombel A., Lomper K., Uchmanowicz I., *Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego*, *Arterial Hypertension* 2014, 18 (3): 151-158
  49. Rysz J., Franczyk B., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A., *The Effect of Diet on the Survival of Patients with Chronic Kidney Disease*, *Nutrients* 2017, 9 (495): 1-17
  50. Shah A., Fried L. F., Chen S-C. i in., *Associations between access to care and awareness of CKD*, *American Journal of Kidney Diseases* 59.3 (2012): S16-S23
  51. Stasiak-Paczkowska M., *Ocena filtracji kłębuszkowej u pacjentów przyjmowanych do szpitala w trybie nagłym. Rozprawa doktorska*, Poznań 2011, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/201663/index.pdf> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  52. Szczeklik A., Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2014
  53. Szpital Uniwersytecki w Krakowie, *Dieta niskobiałkowa*, <https://www.su.krakow.pl/system/files/14965/5889f7dd0f.pdf?1446457371> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  54. Turchetti G., Bellelli S., Amato M. i in., *The social cost of chronic kidney disease in Italy*, *Eur J Health Econ* 2017, 18: 847-858
  55. United States Renal Data System, 2017, Annual Data Report, [https://www.usrds.org/2017/view/v1\\_01.aspx\\_\(data dostępu: 28.09.2018 r.\)](https://www.usrds.org/2017/view/v1_01.aspx_(data%20dost%C4%99pu%3A%2028.09.2018%20r.))
  56. *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
  57. Weldegiorgis, M., de Zeeuw D., Heerspink H. J. L., *Renal end points in clinical trials of kidney disease*, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015, 24 (3): 284-289
  58. WHO, Protein and amino acid requirements in human nutrition, Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series 2007
  59. Wieliczko M., Kulicki P., Matuszkiewicz-Rowińska J., *Klasyfikacja, epidemiologia i przyczyny przewlekłej choroby nerek*, *Wiadomości Lekarskie* 2014, 65 (3): 393-396
-

- 
60. 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, 1-17
  61. Zdrojewski Ł., *Rozpowszechnienie przewlekłej choroby nerek w Polsce na podstawie badań reprezentatywnych prób osób dorosłych. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych*, Gdańsk 2017
  62. Zdrojewski Ł., Król E., Rutkowski B. i in., *Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey*, Int Urol Nephrol 2017, 49: 669-676
  63. Zdrojewski Ł., Rutkowski B., *MDRD czy CKD-EPI – rewolucja czy ewolucja?*, Forum Nefrologiczne 2014, 7 (1): 38-44

### Wytyczne

64. Alberta Health Services, *Nutrition Guideline. Renal*, 2013, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/Infofor/hp/if-hp-ed-cdm-ns-5-5-1-renal.pdf> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  65. Academy of Nutrition and Dietetics, *Chronic Kidney Disease (CKD) Guideline*, 2010, <https://www.andeal.org/topic.cfm?menu=3927&cat=3927> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  66. Academy of Nutrition and Dietetics, *EAL Guideline Recommendation Ratings*, [https://www.andeal.org/vault/2440/web/files/RecommendationsRatingChart\\_20150817.pdf](https://www.andeal.org/vault/2440/web/files/RecommendationsRatingChart_20150817.pdf) (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  67. Academy of Nutrition and Dietetics, *Grade Definitions And Chart*, <https://www.andeal.org/grade-chart> (data dostępu: 28.09.2018 r.)
  68. Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P. i in., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure*, *Clinical Nutrition* 2006, 25: 295-310
  69. Czekański S., Rutkowski B., Małgorzewicz S. i in., *Stanowisko Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie Nefrologii dotyczące stosowania ketoanalogów aminokwasów i roztworu aminokwasów w leczeniu niedożywienia i zapobieganiu mu u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek*, Forum Nefrologiczne 2011, 4 (2): 183-188
-

- 
70. Inker L. A., Astor B. C., Fox C. H. i in., *KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD*, Am J Kidney Dis. 2014, 63 (5): 713-735
  71. 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
  72. National Institute for Health and Care Excellence, *Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG182)*, London 2015
  73. Schutz T., Herbst B., Koller M., *Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition*, Clinical Nutrition 2006, 25: 203-209
  74. Wright M., Jones C., *Renal Association Clinical Practice Guideline on Nutrition in CKD*, Nephron Clin Pract 2011, 118 (Suppl. 1): 153-164
  75. Materiały konferencyjne, *KDOQI, Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD – draft*, 2018

### **Rekomendacje**

76. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 69/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18)*, Warszawa 2015
  77. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 3/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania ketoanalogów i aminokwasów (Ketosteril®) jako substytutu aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek*, Warszawa 2009
  78. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence, Avis 29 avril 2015 Ketosteril, comprimé enrobé*, 2015
-