



Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	16
2 Problem zdrowotny	18
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	18
2.1.1 Klasyfikacja.....	18
2.1.2 Etiologia i patogenezę	20
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
2.1.4 Rozpoznawanie.....	31
2.1.5 Epidemiologia	34
2.1.6 Obciążenie chorobą	41
2.1.6.1 Jakość życia	43
2.1.6.2 Bezpośrednie koszty leczenia przewlekłej choroby nerek	44
2.1.6.3 Hospitalizacje	47
2.1.6.4 Leczenie nerkozastępcze	51
2.1.6.5 Przeszczep nerki	54
2.1.6.6 Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek	55
2.1.6.7 Podsumowanie.....	59
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	60
2.1.7.1 Podsumowanie.....	64
2.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	65
2.2.1.1 Ocena funkcji nerek przy stosowaniu inhibitorów SGLT-2 w cukrzycy typu 2	74
2.2.1.2 Inhibitory SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek	77
2.3 Wybór populacji docelowej.....	79
2.3.1 Liczebność populacji docelowej	80
3 Interwencja	83
3.1 Charakterystyka interwencji.....	83
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	84
3.1.2 Przeciwwskazania.....	85
3.1.3 Przedawkowanie	85
3.1.4 Działania niepożądane	85
3.2 Status refundacyjny w Polsce	94
3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny.....	94
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny	95
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMIT	97

3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	108
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	109
4	Komparatory	112
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	112
5	Efekty zdrowotne	114
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	116
6	Podsumowanie	117
7	Aneks	119
7.1	Refundowane technologie medyczne.....	119
Spis rysunków.....		121
Spis tabel		122
Bibliografia		124

Wykaz skrótów i akronimów

ACE/ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ACP	<i>American Collage of Physicians</i>
ACR/UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ASN	<i>American Society of Nephrology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DAPA	dapagliflozyna
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESA	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i>)
ESKD/ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>Chronic Kidney Disease, CKD</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SGLT-2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
UKKA	<i>United Kingdom Kidney Association</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”,¹ w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu PChN oceniono w badaniu klinicznym DAPA-CKD.² Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego populacja z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowi 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz populacja chorych włączonych do badania DAPA-CKD, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zgodnie z wytycznymi *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012³), największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥ 30 mg/g, tym samym wnioskowana populacja mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) z 2012 roku przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *Chronic Kidney Disease*, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta.³

W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, stosuje się kryteria wielkości GFR oraz albuminurii.⁷

Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem (rzadziej, ze względu na konieczność dobowej zbiórki moczu).⁷

Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G (eGFR) i A (albuminuria, CGA).^{7,3}

Tab. 1. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek.^{4,8}

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m ²	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź uszkodzenie nerek widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*	utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	zmniejszenie GFR niewielkie do umiarkowanego	jawna wyrównana niewydolność nerek
G3b	30-44	zmniejszenie GFR umiarkowane do ciężkiego	
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	szybkowa niewydolność nerek	mocznica

* w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych.

Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium G3-G5 PChN. Stadium G5 to szybkowa niewydolność nerek lub mocznica.⁹

Tab. 2. Kategorie albuminurii.⁴

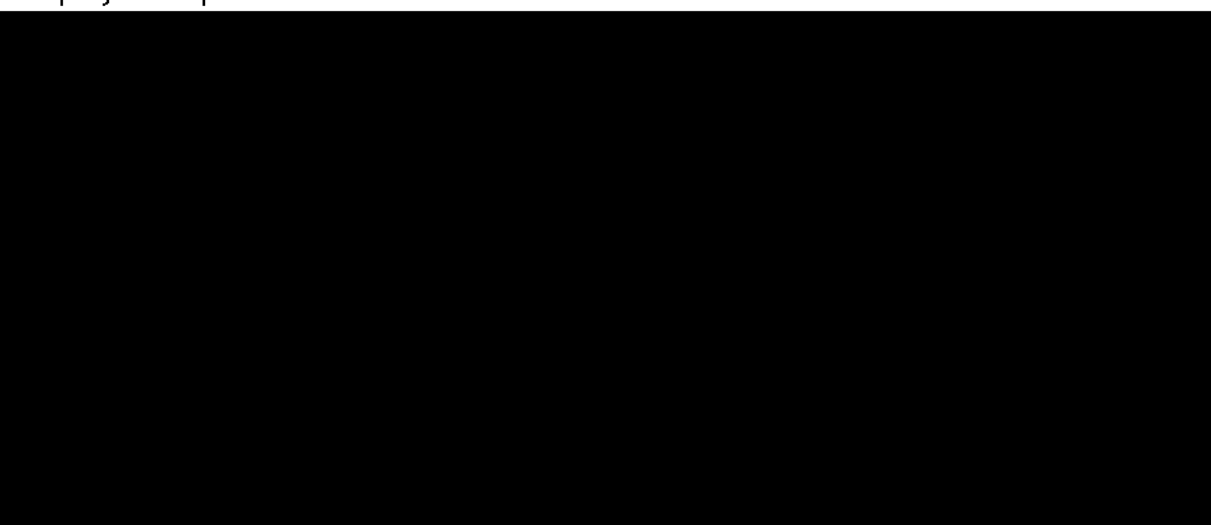
Kategoria	Utrata albuminy z moczem, mg/d	ACR	Nazwa opisowa
A1	<30	<30 mg/g (<3 mg/mmol)	albuminuria nieobecna lub łagodna
A2	30-300	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	albuminuria umiarkowana* (dawniej „mikroalbuminuria”)
A3	>300	>300 mg/g (>30 mg/mmol)	albuminuria ciężka** (dawniej „makroalbuminuria”)

* w stosunku do młodych osób dorosłych; ** w tym zespół nerczycowy (utrata albuminy zwykle >2200 mg/d [ACR >2200 mg/g]); ACR - wskaźnik albumina/kreatynina.

Choroba nerek we wczesnym etapie rozwoju nie powoduje objawów, ponieważ organizm zazwyczaj jest w stanie poradzić sobie ze znacznym osłabieniem czynności nerek. Choroba nerek jest często diagnozowana na tym etapie tylko wtedy, gdy w rutynowym badaniu innego stanu chorobowego (badanie krwi lub moczu) wykryje się możliwy problem. Jeśli choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie, leki i regularne badania w celu monitorowania mogą pomóc powstrzymać jej rozwój.¹¹

Postępująca PChN jest związana z większą częstością i intensywnością wystąpienia kilku powikłań, które wzajemnie na siebie oddziałują. Powikłania te przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności oraz niskiej jakości życia. Niektóre z nich można łatwo zdefiniować i określić ilościowo (choroby układu krążenia, nadciśnienie, niedokrwistość, zaburzenia mineralne kości, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitów i kwasowo-zasadowe) i mogą wymagać specjalnego podejścia do leczenia, np. przepisania leku stymulującego erytropoezę czy leków korygujących anemię. Inne, gorzej zdefiniowane powikłania o mniej wyraźnej patogenezie, takie jak anoreksja, zmęczenie, kacheksja, świąd, nudności i dysfunkcja seksualna, mogą objawiać się jako złożone objawy często związane z zaawansowaną PChN.

Przed publikacją badania DAPA-CKD w październiku 2020 roku, przez lata wiele leków było badanych klinicznie w celu poprawy skuteczności leczenia pacjentów z PChN i wiele z nich nie przyniosło przełomu.



Źródło: opracowanie własne wnioskodawcy.

Z uwagi na **brak postępu w leczeniu PChN w ostatnich latach**, jak również zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest najnowszych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia (w tym farmakologicznego) wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) w 2012 roku.³ W wytycznych tych nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, **z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-CKD**.

Zgodnie z opinią prof. Stompóra, **wprowadzenie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 do terapii PChN stanowi przełom w dziedzinie nefrologii**, ponieważ **od czasu udowodnienia nefroprotekcynnego działania blokady osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) poprzez zastosowanie ACEI i ARB na polu nefroprotekcji nie wydarzyło się nic istotnego**.⁶⁵

Inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy i z cukrzycą (KDIGO 2021⁶⁷, KDIGO 2020⁶⁸, ERA-EDTA 2019⁶⁹, ASN 2020⁷⁰, AHA 2020⁷¹, UKKA 2021⁷², NICE 2021⁸⁰). Badanie DAPA-CKD nie zostało jeszcze opublikowane w momencie tworzenia większości wyżej wymienionych wytycznych i z tego powodu wytyczne te bazują głównie na badaniach EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE i DAPA-HF, jednak najnowsze wytyczne UKKA 2021⁷² zawierają już dowody z badania klinicznego DAPA-CKD, a tym samym **osobną rekomendację dla chorych z PChN bez cukrzycy**. Rekomendacja NICE dotycząca stosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek jest w przygotowaniu - planowana data publikacji to 09.03.2022 r. Obecnie do konsultacji trafił projekt rekomendacji, zgodnie z którym dapagliflozyna będzie zalecana u dorosłych chorych z PChN, eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz ACR $\geq 22,6$ mg/mmol lub ACR ≥ 3 mg/mmol i współistniejącą cukrzycą typu 2, jako terapia dodana do ACEI/ARB, jeśli nie występują przeciwwskazania/nietolerancja tych terapii.⁶⁶

Aktualnie dostępne metody leczenia koncentrują się na zarządzaniu czynnikami ryzyka i opóźnianiu progresji choroby nerek, jednak pomimo zastosowania leczenia często dochodzi do pogorszenia ich funkcji.

Biorąc pod uwagę przełomowe wyniki badań DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY, spodziewana jest aktualizacja ogólnych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek i można założyć, że najnowsze aktualizacje będą uwzględniać również inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.

Rokowanie

Pomimo zastosowania leczenia często dochodzi do pogorszenia czynności nerek i wielu pacjentów przechodzi do stadium schyłkowej niewydolności nerek (ESKD, ang. *end stage kidney disease*). Rokowanie zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN.¹⁰ Główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.^{10,9}

Ryzyko współistnienia powikłań jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Wraz z pogarszaniem się funkcjonowania nerek rośnie ryzyko powikłań i zwiększa się konieczność monitorowania stanu chorego³.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012, **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥ 30 mg/g.**

Tab. 3. Rokowanie w PChN według kategorii GFR i albuminurii - KDIGO 2012³.

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Zielony: niskie ryzyko (jeśli nie ma innych markerów choroby nerek, brak PChN); Żółty: umiarkowanie zwiększone ryzyko; Pomarańczowy: wysokie ryzyko; Czerwone, bardzo duże ryzyko.

U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² ryzyko chorób serowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343%.⁴⁰

Zgodnie z najnowszym raportemUSRDS z 2020 roku, u pacjentów z PChN ≥ 66 r.ż. ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest niemal dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób bez PChN, przy czym:

- ryzyko wystąpienia niewydolności serca wzrasta ponad 4-krotnie;
- ryzyko wystąpienia zawału serca wzrasta niemal 4-krotnie;
- ryzyko wystąpienia udaru wzrasta niemal 2,5-krotnie.⁴¹

Okolo 80% pacjentów z PChN w stadium 3-4 przyjmuje standardowe leczenie w postaci m.in. ACEi lub ARB, mimo to u ok. 65% następuje progresja do kolejnego stadium PChN. U okolo połowy pacjentów z PChN w stopniu 4 w ciągu 5 lat obserwowana jest progresja do leczenia nerkozastępczego lub zgonu, przy czym bardziej prawdopodobny jest zgon niż rozpoczęcie dializ.^{17,42}

Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%. Właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego.¹⁰

Epidemiologia

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece

świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika.^{35,37}

Szacuje się, że na PChN na świecie choruje 382-873 mln osób (średnio ok. 600 mln). Według innych źródeł **prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN**, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby.^{28,38}

Według wyników ogólnoświatowego badania *Global Burden of Disease 2017* PChN dotknęła w 2017 roku ok. **697,5** miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (**wzrost o 27% w ciągu 10 lat**) oraz spowodowała **1,2 mln zgonów**, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (**wzrost o 34% w ciągu 10 lat**).^{34,35} Starsze dane wskazują na **podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku**.²⁸

W Polsce, w zależności od przyjętych współczynników epidemiologicznych, **żyje ok. 4 mln chorych na PChN (zakres od 2,7 mln do 6,2 mln)**.²⁷ Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, **obecnie w Polsce liczba chorych z PChN w stadium G3-G5 lub A>30 mg/g wynosi 4,68 mln**.²⁹

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem „przewlekła niewydolność nerek” w Polsce systematycznie wzrasta i wyniosła w 2019 roku 237,7 tys.³⁵ Należy podkreślić, że **raportowana przez NFZ liczba chorych ze diagnozowaną chorobą (237,7 tys.) stanowi ok. 5,0% ogólnej liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (4,5 mln), co może świadczyć o zbyt późnym wykrywaniu choroby i leczeniu w Polsce tylko chorych w zaawansowanym stadium**.

Rozbieżność pomiędzy szacunkowymi danymi epidemiologicznymi a danymi raportowanymi przez NFZ wynika z faktu, iż znaczna część chorych nie jest świadomych swojej choroby (brak diagnozy PChN). Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, nawet 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych. Z tego powodu **znaczna część chorych nowo diagnozowanych musi zostać poddana zabiegom dializoterapii**.⁶

Na podstawie wyników badań i opinii ekspertów klinicznych oraz danych NFZ, jako najbardziej wiarygodnych danych dotyczących liczby chorych z **rozpoznaną** przewlekłą chorobą nerek w Polsce, liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano na poziomie **ok. 40 tys. chorych**.

Specyfika choroby, brak objawów w początkowym stadium i brak świadomości choroby powoduje, że leczeniem jest objęta tylko niewielka część chorych - chorych objawowych. Dane epidemiologiczne jako dane potencjalne, nie dają możliwości wiarygodnej oceny kosztów i konsekwencji choroby w kontekście decyzji refundacyjnych.

Obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**.²⁷ Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i

chorób sercowo-naczyniowych) i stała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej.²⁶

Przewlekła choroba nerek ma te same naczyniowe czynniki ryzyka co udar mózgu - nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość i dyslipidemię. Nierozpoznana i nieleczona choroba postępuje niezauważenie i doprowadza do przedwczesnej śmierci lub do całkowitej niewydolności nerek.³⁷

Szacuje się, że w Polsce co roku z powodu niewykrycia PChN umiera przedwcześnie około 80 000 osób, co skraca średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata. Wczesne rozpoznanie choroby pozwala znacznie spowolnić jej postęp poprzez wdrożenie odpowiednich procedur farmakologicznych i dietetycznych.³⁷

Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych (zawał, udar, niewydolność serca) oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Choroba ta pogarsza rokowanie co do długości życia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą lub nowotworami. Z kolei właściwe leczenie przewlekłej choroby nerek zmniejsza ryzyko przedwczesnej śmierci. Wielokrotnie wykazano, że odpowiednio wczesne objęcie pacjentów opieką nefrologiczną zwiększa szanse przeżycia i dobrego stanu klinicznego pacjentów, zmniejsza współchorobowość i konieczność leczenia nerkozastępczego, a u tych, którzy takiego leczenia wymagają zwiększa szanse na przeszczepienie nerki i dializoterapię domową.³⁷

Koszt leczenia wszystkich przewlekłych chorób niezakaźnych (bez refundacji leków) w Polsce wyniósł w 2014 roku 23,8 mld PLN (wszystkie koszty medyczne poza kosztami refundacji leków, w tym m.in. koszty hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej).⁵¹ **Przewlekła niewydolność nerek (N18) należy do przewlekłych chorób niezakaźnych, które generują największe koszty leczenia (bez refundacji leków i POZ) - 4,96%. Kolejnymi jednostkami chorobowymi generującymi największe koszty leczenia są: ostry zawał serca (I21) oraz przewlekła choroba niedokrwienności serca (I25).**⁵¹ **Łączne wydatki NFZ na leczenie pacjentów z rozpoznaniem PChN (kody ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015 stopniowo wzrastały z 1 408 mln PLN w 2013 roku do 1 457 mln PLN w 2015 roku. Największą część tych wydatków stanowiły świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - dializoterapie (1 261 mln PLN w 2015 roku).**³⁷

W 2019 roku poddawanych dializoterapii było ponad 29 tys. chorych na PChN (dane skumulowane - liczba terapii rocznych wynosi ok. 20 tys.⁵⁸). Generuje to wydatki dla systemu ochrony zdrowia (ok. 1,33 mld PLN w 2019 roku). Liczba chorych dializowanych stale rośnie (średni roczny przyrost 1,3% na podstawie danych NFZ z lat 2015-2019), przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby przeszczepień nerek w 2018 roku względem roku poprzedniego.^{6,35}

Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek w 2016 roku w Polsce oszacowano na 1 370,94 mln PLN (koszty absenteizmu, prezenteizmu, opieki nieformalnej, trwałej

lub czasowej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów). Największy udział w tych kosztach miały koszty prezenteizmu (904,38 mln PLN, 66%).⁶⁴

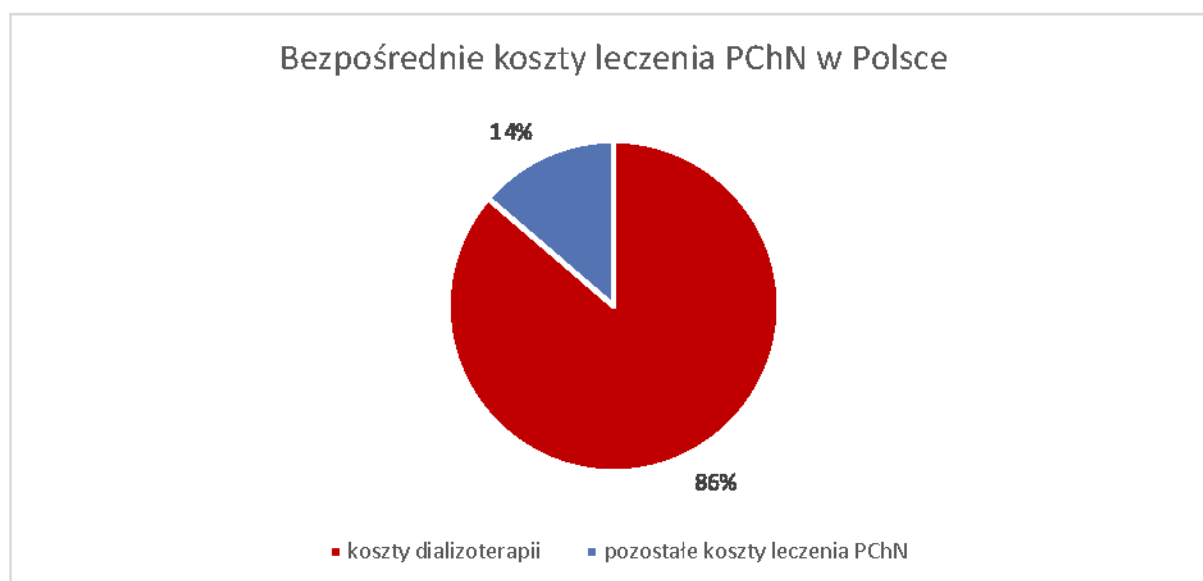
Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną

Obciążenie przewlekłą chorobą nerek związane jest z rosnącym wskaźnikiem hospitalizacji chorych, ryzykiem przedwczesnego zgonu oraz wysokimi kosztami generowanymi w ramach zapewnienia choremu odpowiedniej opieki zdrowotnej. W związku z tym, że wczesne stadia choroby przebiegają zazwyczaj bezobjawowo, istotna jest edukacja chorych, wykonywanie badań przesiewowych i wczesne wdrożenie odpowiednich metod leczenia.⁶

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.⁶

O ile nie zostaną wdrożone zmiany w dotychczasowej organizacji opieki nefrologicznej, wydatki NFZ na leczenie nefrologiczne będą się nadal zwiększać. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki.³⁷

Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%)³⁵ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.



W kontekście dostępnych dowodów naukowych (patrz *Analiza kliniczna*) dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze

klinicznym (m.in. redukcja ryzyka zgonu), ale również ekonomicznym (redukcja częstości długoterminowych dializ).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny pokrywa populację chorych z największym ryzykiem wystąpienia progresji PChN i powikłań - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR oraz albuminurii.

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Zielony: niskie ryzyko (jeśli nie ma innych markerów choroby nerek, brak PChN); Żółty: umiarkowanie zwiększone ryzyko; Pomarańczowy: wysokie ryzyko; Czerwone, bardzo duże ryzyko.

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (Forxiga ChPL¹) wskazana jest formalnie do stosowania u chorych z cukrzycą, a od listopada 2020 r. również u chorych z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Dapagliflozyna jest refundowana w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku⁹⁶, natomiast w przypadku przewlekłej niewydolności serca proces refundacyjny nadal trwa - Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie dapagliflozyny w niewydolności serca pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego najniższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.⁹⁷

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują

[Redacted text]

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek

stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego; ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁰

Zgodnie z badaniem klinicznym DAPA-CKD² dapagliflozyna dodawana była do terapii ACE lub ARB, jeśli nie istniały przeciwwskazania do takiego leczenia. Do badania włączono także chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami ACE lub ARB. Statyny w badaniu stosowało 65% chorych. **W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEI, ARB ani statyn, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.**

Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny, tj. jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia (ang. „add-on”) uznano, **że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo).**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² , wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	placebo**
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR; • schyłkowa niewydolność nerek; • eGFR <15 ml/min/1,73 m²; • długoterminowa dializoterapia; • przeszczep nerki; • przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek; • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania; • zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; • zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorię wg MedDRA; • poszczególne poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z $GFR < 25 \text{ ml/min}^1$, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z $eGFR \geq 25$ i $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; ** dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”,¹ w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu PChN oceniono w badaniu klinicznym DAPA-CKD.² Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego populacja z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowi 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz populacja chorych włączonych do badania DAPA-CKD, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zgodnie z wytycznymi *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012³), największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥ 30 mg/g, tym samym wnioskowana populacja mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;

- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z definicją *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2012 roku przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *Chronic Kidney Disease*, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta.³

Wpływ na zdrowie pacjenta w definicji przewlekłej choroby nerek ma zwracać uwagę na różnorodność nieprawidłowości budowy i czynności nerek, z których nie wszystkie mają znaczenie dla zdrowia. Kryterium czasowe jest konieczne do odróżnienia PChN od ostrego uszkodzenia nerek.⁴

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek oznaczona jest kodami:

- N18 - Przewlekła niewydolność nerek;
- N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 - Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 - Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 - Nieokreślona niewydolność nerek.^{5,6}

2.1.1 Klasyfikacja

W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, stosuje się kryteria wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii.⁷

Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utraty albuminy z moczem (rzadziej, ze względu na konieczność dobowej zbiórki moczu).⁷

Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G (eGFR) i A (albuminuria, CGA).^{7,3}

Przyczynę PChN należy określić na podstawie obecności/nieobecności choroby układowej oraz rodzaju obserwowanych lub podejrzewanych nieprawidłowości histologicznych lub anatomicznych w nerkach.⁴

W poniższych tabelach przedstawiono kategorie eGFR oraz kategorie albuminurii. Niewielkie zmniejszenie GFR (G2) bez innych wskaźników uszkodzenia nerek nie oznacza PChN.⁴

Tab. 6. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek.^{4,8}

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m ²	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź uszkodzenie nerek widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*	utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	zmniejszenie GFR niewielkie do umiarkowanego	jawna wyrównana niewydolność nerek
G3b	30-44	zmniejszenie GFR umiarkowane do ciężkiego	
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	schyłkowa niewydolność nerek	mocznica

GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych.

Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium G3-G5 PChN. Stadium G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica.⁹

Tab. 7. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek.⁴

Kategoria	Utrata albuminy z moczem, mg/d	ACR	Nazwa opisowa
A1	<30	<30 mg/g (<3 mg/mmol)	albuminuria nieobecna lub łagodna
A2	30-300	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	albuminuria umiarkowana* (dawniej „mikroalbuminuria”)
A3	>300	>300 mg/g (>30 mg/mmol)	albuminuria ciężka** (dawniej „makroalbuminuria”)

* w stosunku do młodych osób dorosłych; ** w tym zespół nerczycowy (utrata albuminy zwykle >2200 mg/d [ACR >2200 mg/g]); ACR - wskaźnik albumina/kreatynina.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012, w celu właściwej oceny ryzyka progresji PChN, kryteria GFR i albuminurii powinny być rozpatrywane łącznie (patrz Rys. 1 poniżej), co znalazło odzwierciedlenie w treści wnioskowanego wskazania.

Rys. 1. Kryteria GFR i albuminurii łącznie.

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

GFR and albuminuria grid to reflect the risk of progression by intensity of coloring (green, yellow, orange, red, deep red). The numbers in the boxes are a guide to the frequency of monitoring (number of times per year).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

PChN 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.¹⁰

Dwie główne przyczyny przewlekłej choroby nerek to cukrzyca (nefropatia cukrzycowa) i nadciśnienie (nefropatia nadciśnieniowa).¹⁰ Cukrzyca występuje, kiedy poziom cukru we krwi jest za wysoki i powoduje uszkodzenie wielu narządów i mięśni, włącznie z nerkami i sercem, oraz naczyń krwionośnych, nerwów i oczu. Nadciśnienie ma miejsce, kiedy dochodzi do zwiększenia ciśnienia wywieranego przez krew na ściany naczyń krwionośnych. Jeżeli nie jest kontrolowane, nadciśnienie może być wiodącą przyczyną zawałów, udarów i przewlekłej choroby nerek. Ponadto, przewlekła choroba nerek może powodować nadciśnienie.¹³ Do innych stanów, wpływających na nerki należy:

- kłębuszkowe zapalenie nerek - grupa chorób, wywołujących zapalenie i uszkodzenie jednostek filtrujących nerek - trzecia w kolejności najczęstsza przyczyna chorób nerek;
- choroby nerek takie, jak cewkowo-śródmiaższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek) oraz wielotorbielowate zapalenie nerek, które powoduje tworzenie w nerkach dużych torbieli, a torbiele uszkadzają tkanki wokół nich;
- nefropatia niedokrwienna;
- zniekształcenia, pojawiające się w momencie rozwoju prenatalnego w łonie matki, na przykład może dojść do wystąpienia zwężenia, uniemożliwiającego normalny przepływ moczu i powodujący przepływ wsteczny moczu do nerek, co może powodować infekcje i uszkadzać nerki;

- toczeń rumieniowaty i inne choroby, wpływające na system odpornościowy organizmu;
- zatory wywołane problemami takimi, jak kamienie nerkowe, guzy lub powiększona prostata u mężczyzn;
- wielokrotne infekcje dróg moczowych.^{9,10,13}

PChN rzadziej powodowana jest schorzeniami takimi jak: nefropatia zaporowa, układowe choroby tkanki łącznej, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół Alporta, nefropatia HIV.⁹

W Polsce najczęstsze przyczyny wystąpienia przewlekłej choroby nerek to:

- pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (26,4%);
- nefropatia cukrzycowa (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);
- nefropatia nadciśnieniowa (8,9%);
- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- przyczyny inne i nieznane (9,13%).⁶

Przyczyny przewlekłej choroby nerek w końcowym stadium V w Polsce wyrażone jako odsetek pacjentów dializowanych, którzy rozpoczęli leczenie nerkozastępcze w 2005 roku obejmują:

- nefropatię cukrzycową (27,16%);
- kłębuszkowe zapalenie nerek (18,57%);
- nefropatię nadciśnieniową (14,38%);
- przyczyny nieznane lub niedokładnie określone (9,61%);
- wielotorbielowate zwyrodnienie nerek (5,10%);
- śródmiąższowe zapalenie nerek bakteryjne - inne (4,88%);
- śródmiąższowe zapalenie nerek niebakteryjne (3,60%);
- śródmiąższowe zapalenie nerek bakteryjne - kamica dróg moczowych (3,38%);
- choroby nowotworowe układu moczowego (2,92%);
- szpiczaka mnogiego (2,09%);
- skrobiawicę wtórną (1,64%);
- inne (<1%).⁸

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 przewlekłej niewydolności nerek 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- α -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. NO, 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.⁹

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U większości chorych nie występują żadne poważne objawy przewlekłej choroby nerek dopóki choroba ta nie rozwinie się do postaci zaawansowanej.¹¹

Choroba nerek we wczesnym etapie rozwoju nie powoduje objawów, ponieważ organizm zazwyczaj jest w stanie poradzić sobie ze znacznym osłabieniem czynności nerek. Choroba nerek jest często diagnozowana na tym etapie tylko wtedy, gdy w rutynowym badaniu innego stanu chorobowego (badanie krwi lub moczu) wykryje się możliwy problem. Jeśli choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie, leki i regularne badania w celu monitorowania mogą pomóc powstrzymać jej rozwój.¹¹

Jeśli choroba nerek nie zostanie wykryta na wczesnym etapie rozwoju lub nasili się pomimo stosowanego leczenia, można zauważyć wiele objawów takich jak:

- większe zmęczenie i mniej energii,
- problemy z koncentracją,
- nudności,
- wymioty,
- zmniejszony apetyt,
- problemy ze snem,
- nocne skurcze mięśni,
- opuchnięte stopy i kostki,
- obrzęki wokół oczu, szczególnie rano,

- suchą, swędzącą skórę,
- potrzebę częstego oddawania moczu, szczególnie w nocy,
- krew w moczu.^{11,12,13,14}

W miarę zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów (patrz poniższa tabela).

Tab. 8. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę zmniejszania się GFR w PChN.⁹

Zaburzenia	Objawy
Objawy ogólne	Oslabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia.
Objawy skórne	Bładość, suchość, barwa ziemistobrunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek), „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 kwasicy (Kussmaula), mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek).
Zaburzenia w układzie pokarmowym	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki.
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek)	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, sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych).
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 PTH (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 B2-mikroglobuliny lub glinu; objawiają się bólem kości i stawów oraz samoistnymi złamaniami kości. Wapnienie guzowate jest szczególną postacią zwapnienia tkanek miękkich polegającą na odkładaniu się fosforanu wapnia

Zaburzenia	Objawy
	w postaci makroskopowych guzowatych konglomeratów, najczęściej okołostawowo, czemu może towarzyszyć odczyn zapalny.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej wykrywane badaniami laboratoryjnymi.

Przebieg naturalny PChN zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, masy ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań.¹⁰ GFR zmniejsza się na ogół o 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej (do 12 ml/min/1,73 m²/rok). Rzadko postęp choroby jest gwałtowny i szybko prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek. Zwykle jest stały u indywidualnego chorego i można go przewidzieć z dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR, gdyż jego nagłe przyspieszenie nasuwa podejrzenie odwracalnej przyczyny zaostrzenia choroby.⁷

Czynniki związane z szybszym postępowaniem PChN obejmują:

- 1) niepoddające się modyfikacji:
 - a) rodzaj choroby podstawowej,
 - b) małe wyjściowe GFR,
 - c) płeć męska,
 - d) starszy wiek;
- 2) poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN:
 - a) wielkość białkomoczu,
 - b) nadciśnienie tętnicze,
 - c) hiperglikemia,
 - d) palenie tytoniu,
 - e) hiperlipidemia,
 - f) niedokrwistość,
 - g) kwasica nieoddechowa.⁷

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN to: nakładające się ostre uszkodzenie nerek (AKI), odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. skutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawek nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej.^{7,9}

Postęp PChN można podzielić na 5 stadiów zaawansowania (w zależności od stadium GFR). Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek w zależności od stadium GFR wygląda następująco:

- **G1** (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek, itd.); bardzo często występuje albuminuria 30-300 mg/d (dotychczas nazywana mikroalbuminurią); ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.
- **G2** (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²; wczesna PChN): 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-śródmiaższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
- **G3** (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²; umiarkowana PChN): izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie, u >50% chorych nadciśnienie tętnicze. Zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
- **G4** (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²; ciężka PChN): wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. 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** (GFR <15 ml/min/1,73 m²; schyłkowa PChN [mocznica]): objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne leczenie nerkozastępcze.⁹

Powikłania

Postępująca PChN jest związana z większą częstością i intensywnością wystąpienia kilku powikłań, które wzajemnie na siebie oddziałują. Powikłania te przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności oraz niskiej jakości życia. Niektóre z nich można łatwo zdefiniować i określić ilościowo (choroby układu krążenia, nadciśnienie, niedokrwistość, zaburzenia mineralne kości, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitów i kwasowo-zasadowe) i mogą wymagać specjalnego podejścia do leczenia, np. przepisania leku stymulującego erytropoezę czy leków korygujących anemię. Inne, gorzej zdefiniowane powikłania o mniej wyraźnej patogenezie, takie jak anoreksja, zmęczenie, kacheksja, świąd, nudności i dysfunkcja seksualna, mogą objawiać się jako złożone objawy często związane z zaawansowaną PChN.^{15,16}

Grupa robocza *International Society of Nephrology* zidentyfikowała następujące powikłania PChN jako istotne dla globalnego obciążenia stanu zdrowia:

- Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, ang. cardiovascular disease):** CVD jest wiodącą przyczyną śmiertelności pacjentów z PChN, a częstość występowania i obciążenie tym powikłaniem wzrasta wraz z pogorszeniem czynności nerek.
 - **U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², ryzyko chorób serowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343%.^{3,40}**
- Anemia:** powikłania anemii u pacjentów z PChN zostały dobrze scharakteryzowane i leczone w wielu częściach świata za pomocą żelaza i leków stymulujących erytropoezę (ESA). Nie ustalono jednak optymalnych dawek ESA i żelaza podawanego pozajelitowo. Chociaż ESA może przynieść ulgę objawową, wpływ tych leków na przeżycie pozostaje niejasny i może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworu. Pełne spektrum działań niepożądanych ESA jest nieznane, a rola wysokiej hepcydyny w PChN pozostaje niewystarczająco zbadana.
 - **Niedokrwistość wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością i zużyciem zasobów opieki.³**
- Nadciśnienie tętnicze:** nadciśnienie pozostaje jednym z najbardziej szkodliwych powikłań PChN i uważa się, że przyczynia się do przyspieszenia postępującego pogarszania się funkcji nerek, chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i związanej z tym śmiertelności.
- Zaburzenia mineralne kości związane z PChN:** zespół zaburzeń mineralnych i kostnych PChN został zdefiniowany w wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcome* i obejmuje tradycyjne mineralne nieprawidłowości biochemiczne, spektrum osteodystrofii nerek i zwapnienia tkanek miękkich. Przerost lewej komory serca może być przyczynowo związany z tymi nieprawidłowościami. Ta złożona grupa zaburzeń jest słabo poznana i pomimo znacznej liczby danych przedklinicznych, bardzo niewiele zmian zostało przełożonych na zastosowania kliniczne. Wysokie poziomy fosforanów we krwi, niedobór witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc mogą być obserwowane i leczone, chociaż prawdziwe korzyści z interwencji mających na celu poprawę tych nieprawidłowości nie zostały udowodnione.
- Retencja soli i wody:** W stadium 4 do 5 PChN i prawdopodobnie w stadium 3 PChN występuje utrata odporności zarówno przed nadmiarem sodu, jak i jego wyczerpaniem. W praktyce klinicznej zdecydowanie najpowszechniejszy jest nadmiar sodu z zatrzymaniem płynów, chociaż nie określono dokładnej częstości występowania. Podczas gdy objętość płynu zewnątrzkomórkowego może ulec zwiększeniu, równowaga sodowa wydaje się być stosunkowo dobrze utrzymana aż do schyłkowej niewydolności nerek. Nadmiar sodu i płynów przyczyniają się nie tylko do obrzęku, który może negatywnie wpływać na jakość życia, ale także nadciśnienia, a tym samym CVD (przerost lewej komory, który może skutkować dysfunkcją rozkurczową). Podstawą terapii jest przestrzeganie koncepcji prostej równowagi płynów (spożycie vs. wydatek), ograniczenie spożycia soli w diecie oraz stosowanie środków natriuretycznych (które mogą być mniej skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach PChN).

6. **Kwasica metaboliczna i zaburzenia elektrolitowe:** kwasica metaboliczna występuje często w PChN, gdy spożycie i wytwarzanie kwasu solnego przekracza wydzielanie kwasu nerkowego. We wczesnych stadiach może objawiać się „nadmocnościami po podaniu normalnych wodorowęglanów”, stanem dodatniej równowagi kwasowej bez niskiego stężenia wodorowęglanów w osoczu, spowodowanym buforowaniem i adaptacją nerek. Leczenie alkaliami jest skuteczne, ale ograniczone przez obowiązkowe ładunki sodu i/lub potasu. Przewlekła kwasica metaboliczna przyczynia się do katabolizmu mięśni szkieletowych, niewrażliwości na hormony endokrynologiczne i chorób kości i może przyspieszyć progresję PChN.
- **Podwyższone stężenie potasu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych.**¹⁶
7. **Objawy mocznicy:** zespół mocznicy obejmuje szereg objawów: anoreksję, zmęczenie, kacheksję, świąd, nudności, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne. Świąd występuje często i może niekorzystnie wpływać na jakość życia. Przyczyny są słabo poznane, ale prawdopodobnie obejmują nagromadzenie określonych toksyn mocznicowych w skórze. Odróżnienie świądu mocznicowego od swędzenia wywołanego innymi schorzeniami jest ważne, ponieważ postępowanie może być inne.¹⁵

Rokowanie

Rokowanie zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN.¹⁰ Główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.^{10,9}

Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%. Właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego.¹⁰

Zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 roku w ocenie rokowania (przewidywaniu następstw PChN) należy uwzględnić:

- 1) przyczynę PChN,
- 2) kategorię GFR,
- 3) kategorię albuminurii,
- 4) inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące.^{3,4}

W populacji chorych na PChN wyodrębnia się kategorie ryzyka na podstawie kategorii GFR i kategorii albuminurii o podobnym ryzyku względnym następstw PChN.^{3,4}

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.^{3,4}

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.^{3,4}

Tab. 9. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii.^{3,4}

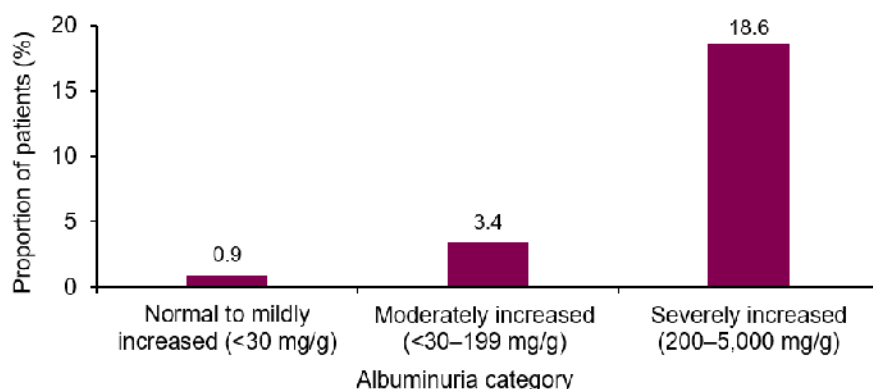
GFR ml/min/1,73m ²		A1	A2	A3
		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90	1, jeśli PChN	1	2
G2	60-89	1, jeśli PChN	1	2
G3a	45-59	1	2	3
G3b	30-44	2	3	3
G4	15-29	3	3	4+
G5	< 15	4+	4+	4+

Kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże. Liczby w kratkach wskazują zalecaną przez ekspertów częstość oceny kontrolnej w ciągu roku, niemniej jednak w każdym indywidualnym przypadku należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stan chorego, a także prawdopodobieństwo, że ewentualne stwierdzenie zmiany stanu chorego wpłynie na postępowanie lecznicze.

Należy pamiętać, że niewielkie wahania GFR są powszechne i nie muszą wskazywać na progresję choroby. Progresję PChN definiuje się jako przejście do wyższej kategorii GFR (≥ 90 [G1], 60-89 [G2], 45-59 [G3a], 30-44 [G3b], 15-29 [G4], <15 [G5]). Pewne zmniejszenie eGFR definiuje się jako przejście do wyższej kategorii GFR z towarzyszącym zmniejszeniem eGFR o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Szybką progresję definiuje się jako stałe zmniejszanie eGFR w tempie >5 ml/min/1,73 m²/rok. Pewność oceny progresji rośnie wraz z częstotliwością oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy oraz z czasem obserwacji. U chorych z progresją PChN należy przeanalizować aktualnie stosowane leki, ustalić, czy przyczyna progresji jest odwracalna i rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty.^{3,4}

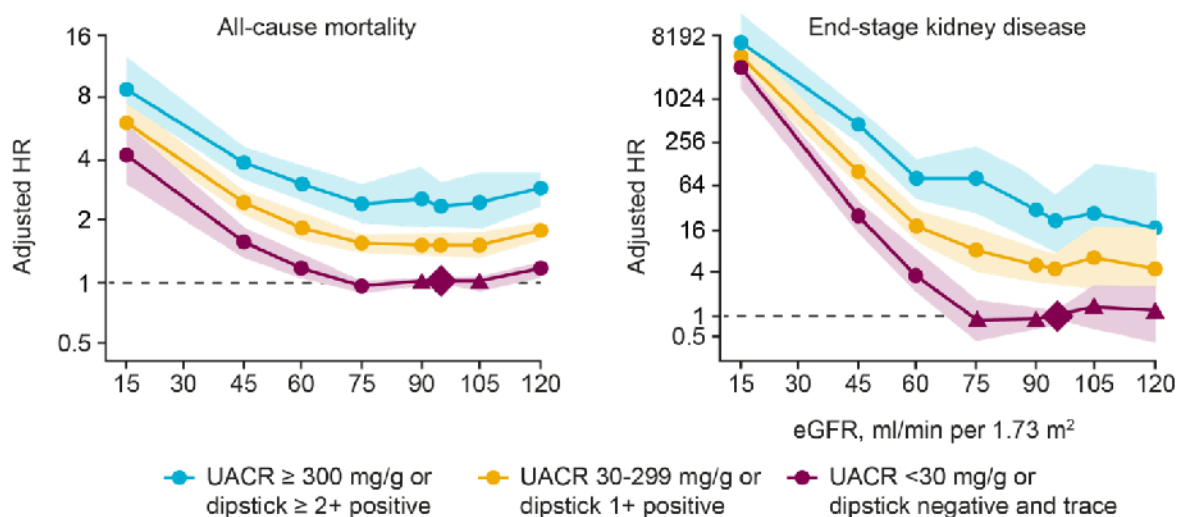
Czynniki ryzyka szybkiej progresji są podobne do czynników związanych z ogólnymi niekorzystnymi czynnikami nerkowymi, takimi jak albuminuria i wysokie ciśnienie krwi. W dwóch badaniach przeprowadzonych odpowiednio w USA i Niemczech, pacjenci, u których wystąpiła szczególnie szybka progresja, na ogół mieli wyższą albuminurię i skurczowe ciśnienie krwi niż pacjenci wolni/bez progresji, przy czym badanie w USA donosiło również o dodatkowych czynnikach ryzyka szybkiej progresji, w tym niewydolności serca i niedokrwistości.^{17,18} Analiza 6557 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) z 2019 r. ujętych w *Henry Ford Health System* wykazała zwiększone ryzyko progresji wraz ze zwiększoną albuminurią. W ciągu 5 lat u 18,6% pacjentów z UACR 200-5 000 mg/g wystąpiła schyłkowa niewydolność nerek w porównaniu z 3,4% pacjentów z UACR <30-199 mg/g.¹⁹

Rys. 2. Pacjenci z PChN, u których nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 5 lat, stratyfikacja według kategorii albuminurii.¹⁹



Związek między późniejszymi stadiami PChN (zarówno zmniejszony eGFR, jak i zwiększona albuminuria) a pogorszeniem wyników zdrowotnych jest dobrze poznany. Na przykład metaanaliza 45 kohort, w tym >1,5 miliona uczestników obejmująca populację ogólną, grupę wysokiego ryzyka rozwoju PChN (z powodu nadciśnienia, cukrzycy, CVD lub choroby nerek w wywiadzie) i populację PChN wykazali, że **ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, jak i ESKD, a także śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN wzrasta wraz ze spadkiem eGFR. Badanie to wykazało również, że większa albuminuria zwiększa ryzyko tych wyników na wszystkich poziomach eGFR.**²⁰

Rys. 3. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.²⁰



Wyniki skorygowano dla zmiennych towarzyszących i porównano z punktem odniesienia eGFR 95 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g lub ujemnym wskaźnikiem paskowym. Każdy punkt reprezentuje połączone ryzyko względne z metaanalizy. Pełne kółka wskazują na istotność statystyczną w porównaniu z punktem odniesienia (P> 0,05); trójkąty wskazują na nieistotność.

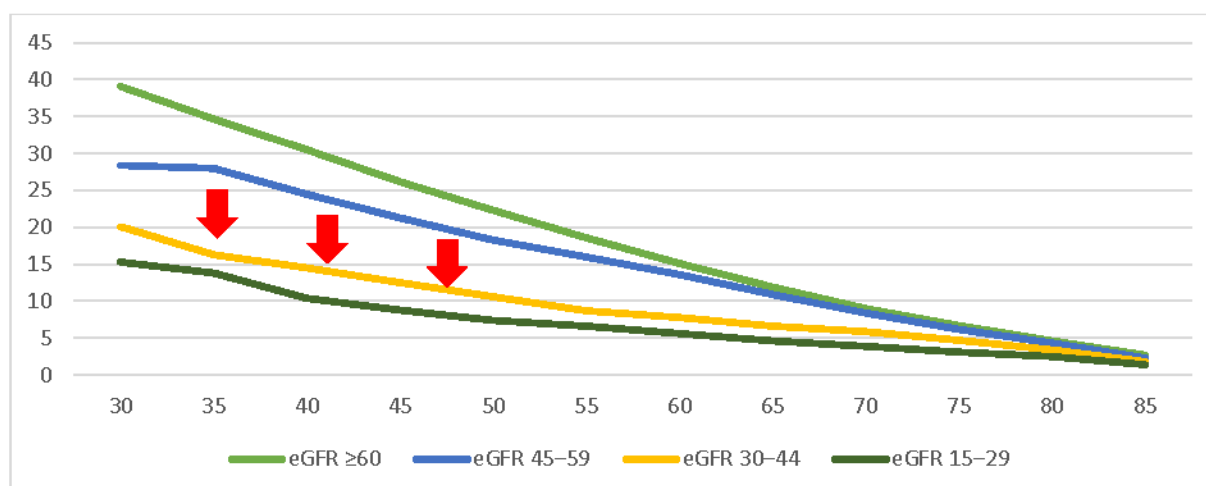
Podobne wnioski pochodzą z dużego rejestru populacyjnego z Kanady (N = 1 542 957 chorych). Pogorszenie poziomu funkcji nerek określone eGFR było związane ze skróceniem średniej długości życia zarówno dla mężczyzn, jak i dla kobiet. Dane z dużego rejestru populacyjnego z Kanady (N = 1 542 957 chorych) wskazują, że oczekiwana średnia długość życia u mężczyzn i kobiet w wieku 40 lat wynosi:

- 30,5 i 34,6 lat przy eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²,
- 24,5 i 28,7 lat przy eGFR 45-59 ml/min/1,73 m²,
- 14,5 i 16,5 roku przy eGFR 30-44 ml/min/1,73 m²,
- 10,4 i 9,1 roku przy eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²,²¹

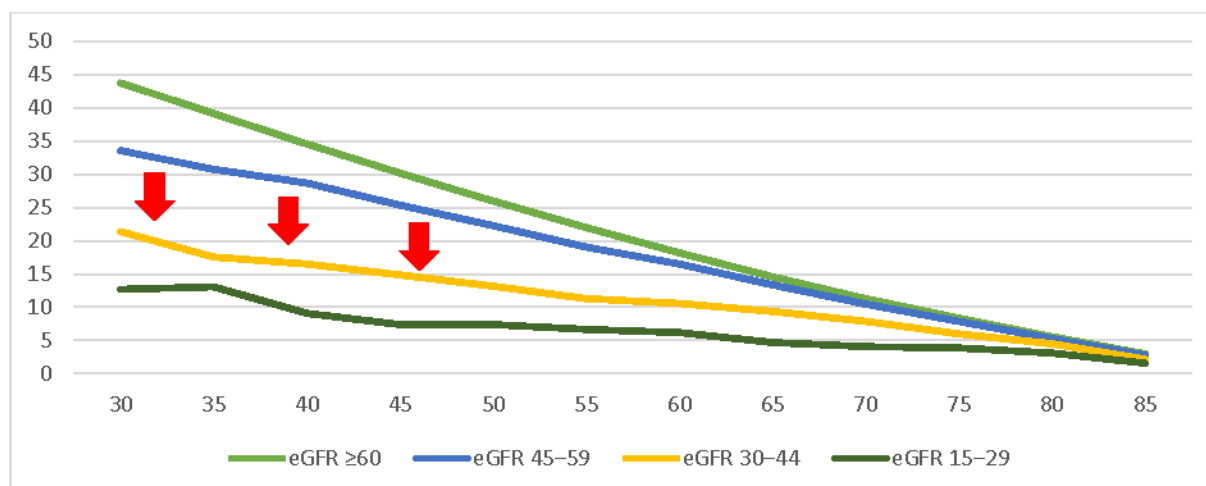
przy oczekiwanej średniej długości życia w populacji ogólnej na poziomie odpowiednio 40,6 i 44,3 roku.²²

Niezależnie od grupy wiekowej i płci zmniejszenie oczekiwanej średniej długości życia było wyraźnie większe w grupie chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Może to wskazywać na grupę chorych, którzy mogą najbardziej skorzystać z terapii i stabilizacji poziomu eGFR.

Rys. 4. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.



Rys. 5. Oczekiwana długość życia w zależności wieku i eGFR - kobiety.



2.1.4 Rozpoznawanie

Przewlekłą chorobę nerek należy wykrywać aktywnie, wykonując badania przesiewowe, gdyż przez wiele lat może przebiegać bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, ocena albuminurii oraz oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest niezbędne u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN, zwłaszcza u chorych na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze. W praktyce najlepszym wskaźnikiem czynności nerek jest oszacowane GFR, a nie stężenia kreatyniny w surowicy, które zależą również od wieku i masy mięśniowej. U osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek (np. torbiele nerek) należy wykonywać przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG. Na przyczynę PChN mogą wskazywać m.in.: objawy podmiotowe i przedmiotowe, choroba współistniejąca, nieprawidłowe wyniki badań wykonywanych w przeszłości oraz wywiad rodzinny w kierunku choroby nerek.⁹

Badania pomocnicze

1. **Badanie ogólne moczu:** albuminuria, białkomocz, krwinkomocz/krwiomocz, wąteczki, leukocyturia, mała gęstość względna moczu.
2. **Badania krwi:** niedokrwistość (typowo normocytowa normobarwliwa); zwiększone stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, fosforanów i PTH, triglicerydów, cholesterolu; hipokalcemia; kwasica nieoddechowa.
3. **Badania obrazowe:** USG - nerki zwykle zmniejszone (często <10 cm w osi długiej); wyjątki (duże nerki pomimo przewlekłej niewydolności nerek) to nefropatia amyloidowa, nefropatia cukrzycowa, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek i nefropatia HIV. Badania obrazowe ze środkiem cieniującym (np. TK) należy wykonywać tylko w razie bezwzględnej konieczności, z uwagi na duże ryzyko nefropatii kontrastowej.⁹

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PChN obejmują obniżony eGFR **lub** co najmniej 1 wskaźnik uszkodzenia nerek (patrz poniższa tabela). U biorców przeszczepu nerki z definicji rozpoznaje się PChN, niezależnie od wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) lub obecności innych wskaźników uszkodzenia nerek.⁴

Tab. 10. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące.⁴

Zmniejszenie GFR	Wskaźniki uszkodzenia nerek
GFR <60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G3a-G5, patrz rozdz. 2.1.1)	<ul style="list-style-type: none"> - albuminuria (wydalanie albuminy z moczem ≥ 30 mg/d; wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 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

Przesączanie kłębuszkowe (GFR) jest najlepszym ogólnym wskaźnikiem czynności nerek w zdrowiu i chorobie. Prawidłowe GFR u młodej dorosłej osoby wynosi około 125 ml/min/1,73 m². Za „zmniejszone” przyjęto GFR <60. GFR <15 (kategoria G5) oznacza schyłkową niewydolność nerek. Zmniejszenie GFR można stwierdzić poprzez oszacowanie (eGFR), korzystając z wzorów opartych na stężeniu kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. W razie konieczności można wykonać pomiar GFR.⁴

Definicje pozostałych kryteriów rozpoznania PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek.⁴

albuminuria (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery kłębuszkowej)	<ul style="list-style-type: none"> - utrata albuminy z moczem ≥ 30 mg/d, co w przybliżeniu jest równoważne ACR ≥ 30 mg/g (≥ 3 mg/mmol); kategorie albuminurii patrz rozdz. 2.1.1 - wartości progowej odpowiada w przybliżeniu wynik testu paskowego „+” lub „ślad”, w zależności od zagęszczenia moczu
nieprawidłowości osadu moczu	<ul style="list-style-type: none"> - izolowany krwinkomocz (krwimocz mikroskopowy) z obecnością dysmorficznych erytrocytów (anizocytoza) w zaburzeniach przebiegających z uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszka - wążeczki erytrocytowe w kłębuszkowych zapaleniach nerek z rozplemem mezangium - wążeczki leukocytowe w śródmiąższowym lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek - wążeczki tłuszczowe lub ciała tłuszczowe w chorobach z białkomoczem - wążeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych w różnych chorobach mięszu nerek (nieswoiste)
zaburzenia czynności cewek nerkowych	<ul style="list-style-type: none"> - nerkowe kwasice cewkowe - moczówka prosta nerkowa - nerkowa utrata potasu lub magnezu

	- zespół Fanconiego - białkomocz niealbuminowy - cystynuria
nieprawidłowości histologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie (przykładowe przyczyny)	- glomerulopatie (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, zakażenia układowe, leki, nowotwory) - choroby naczyniowe (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa) - choroby cewkowo-śródmiąższowe (zakażenia układu moczowego, kamica, niedrożność dróg moczowych, toksyczność leków) - choroby z obecnością torbieli i wrodzone
nieprawidłowości budowy jako wskaźniki uszkodzenia nerek wykrywane badaniami obrazowymi (USG, TK, MRI z kontrastem lub bez, scyntygrafia, angiografia)	- wielotorbielowatość nerek - dysplazja nerek - wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu - bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego - guzy nerek lub powiększenie nerek w następstwie chorób naciekowych - zwężenie tętnicy nerkowej - nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób miąższowych)
stan po przeszczepieniu nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli GFR >60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G1-G2) i ACR <30 mg/g (<3 mg/mmol)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina

Białkomocz to ogólny termin wskazujący na obecność w moczu zwiększonej ilości białka. Białkomocz może być następstwem nieprawidłowej utraty białek osocza w wyniku:

- 1) zwiększonej przepuszczalności kłębuszków dla białek o dużej masie cząsteczkowej (albuminuria lub białkomocz kłębuszkowy)
- 2) niecałkowitego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych białek o małej masie cząsteczkowej ulegających przesączeniu w warunkach prawidłowych (białkomocz cewkowy)
- 3) zwiększonego stężenia w osoczu białek o małej masie cząsteczkowej (białkomocz z nadmiernej produkcji, tak jak w przypadku łańcuchów lekkich immunoglobulin). Białkomocz może również być następstwem nieprawidłowej utraty białek pochodzenia nerkowego (składniki komórek cewek nerkowych w wyniku uszkodzenia cewek) lub z dolnych dróg moczowych.⁴

Albuminuria, białkomocz cewkowy oraz składniki komórek cewek nerkowych są patognomiczne dla uszkodzenia nerek.⁴

Albuminuria oznacza nieprawidłową utratę albuminy z moczem. W niniejszych wytycznych użyto terminu „białkomocz” przy omawianiu zagadnień ogólnych; odnosi się on do białka całkowitego, albuminy lub innych swoistych białek.⁴

Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje także ustalenie przyczyny wystąpienia tej choroby. Najczęstsze z nich to (w Polsce):

- pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (26,4%);
- nefropatia cukrzycowa (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);
- nefropatia nadciśnieniowa (8,9%);
- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- przyczyny inne i nieznane (9,13%).⁶

2.1.5 Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi ok. 150 mln. W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 r.ż.), a PChN w stadium G3-G5 u ok. 8%.⁷

We współczesnym świecie stale rośnie liczba przypadków chorób nerek.²³ Badania epidemiologiczne w Polsce wykazują albuminurię (wydalanie albumin z moczem przekraczające 30 mg/24 godz.) u od 11,9% do ponad 15% osób.^{24,25,26}

W większości krajów dzięki prowadzonym od kilkunastu lat rejestrom nefrologicznym dobrze znana jest częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek. Mniej natomiast wiadomo o pozostałych stadiach PChN. W ostatnim dziesięcioleciu przeprowadzono kilkanaście dobrze opracowanych badań epidemiologicznych, którymi objęto populacje wybranych krajów na pięciu kontynentach: w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Australii, Azji i Europie. Rozpoznanie PChN opierało się na występowaniu albuminurii bądź na nieprawidłowej wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej.²⁷

Tab. 12. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek na podstawie wybranych badań epidemiologicznych.²⁷

Badanie (kraj)	Występowanie PChN w badanej populacji (%)
Badania z oceną albuminurii	
PREVEND (Holandia)	7
Takahata (Japonia)	6
PolNef (Polska)	15,6
Badania z oceną eGFR	
NHANES (USA)	4,7
Okinawa (Japonia)	13,7
Gubbio (Włochy)	6,6
VETERANS (USA)	20

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln), w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln).²⁷ Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby.^{28,38}

Tab. 13. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie.⁸

	Minimum	Maksimum	Średnio
Świat	382 mln	873 mln	600 mln
Polska	2,7 mln	6,2 mln	4,24 mln

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, obecnie w Polsce liczba chorych z PChN w stadium G3-G5 lub A>30 mg/g wynosi 4,68 mln.²⁹

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego.³⁰

Bazując na globalnych wskaźnikach szacuje się chorobowość w Polsce na poziomie 11% populacji, czyli można przyjąć, że **choroba dotyka ponad 4 mln mieszkańców Polski (4-5 mln, w tym 1,5-2 mln w kategorii G3)**. W badaniu PolNef, uwzględniając albuminurię, jako główny wskaźnik, PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18%.^{7,8,30,35} Z kolei w badaniu NATPOL 2011, na podstawie danych pochodzących od 2413 uczestników w wieku 18-79 lat, chorobowość PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m² lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² i ACR ≥ 30 mg/g) oszacowano na 5,8% (1 724 960 chorych). Świadomych swojej choroby było zaledwie 14,9% badanych. U chorych z PChN obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia, cukrzycy, nadmiernej masy ciała oraz podwyższonego cholesterolu.³¹ Chorobowość PChN wśród 3797 seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior wyniosła 29,4%, z czego zaledwie 3,2% chorych było świadomych swojej choroby.³² Z kolei, wśród seniorów w wieku ≥75 lat w badaniu WOBASZ Senior chorobowość PChN wyniosła 26,9%, przy czym większość chorych znajdowała się w stopniu G3a (70,1%), natomiast pozostali w stopniu G3b (25,7%), G4 (3,1%) i G5 (1,1%). Świadomych swojej choroby było 17% chorych. W badanej grupie choroby sercowo-naczyniowe zwiększały ryzyko PChN, natomiast odsetek chorych z cukrzycą był podobny w grupie pacjentów z PChN i bez PChN.³³

Według wyników ogólnoswiatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. **697,5** miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (**wzrost o 27% w ciągu 10 lat**) oraz spowodowała **1,2 mln zgonów**, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (**wzrost o 34% w ciągu 10 lat**).^{34,35} Starsze dane wskazują na **podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku**.²⁸ Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (patrz poniższa tabela).^{34,35}

Tab. 14. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017*.³⁵

	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. miejscu wśród 39 państw europejskich.³⁵

Tab. 15. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku według w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017*.³⁶

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (-12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika.^{35,37}

Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek systematycznie rośnie, w Unii Europejskiej od 540 tys. chorych w 2012 roku do 601 tys. chorych w 2017 roku.⁶ W oszacowaniach wzięto pod uwagę chorych poddawanych dializoterapii oraz chorych po przeszczepieniu nerki (patrz poniższy wykres).

Rys. 6. Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek w 28 krajach Unii Europejskiej, poddanych dializoterapii (HD oraz DO) i przeszczepieniu nerki (KTx) w latach 2012-2017.⁶

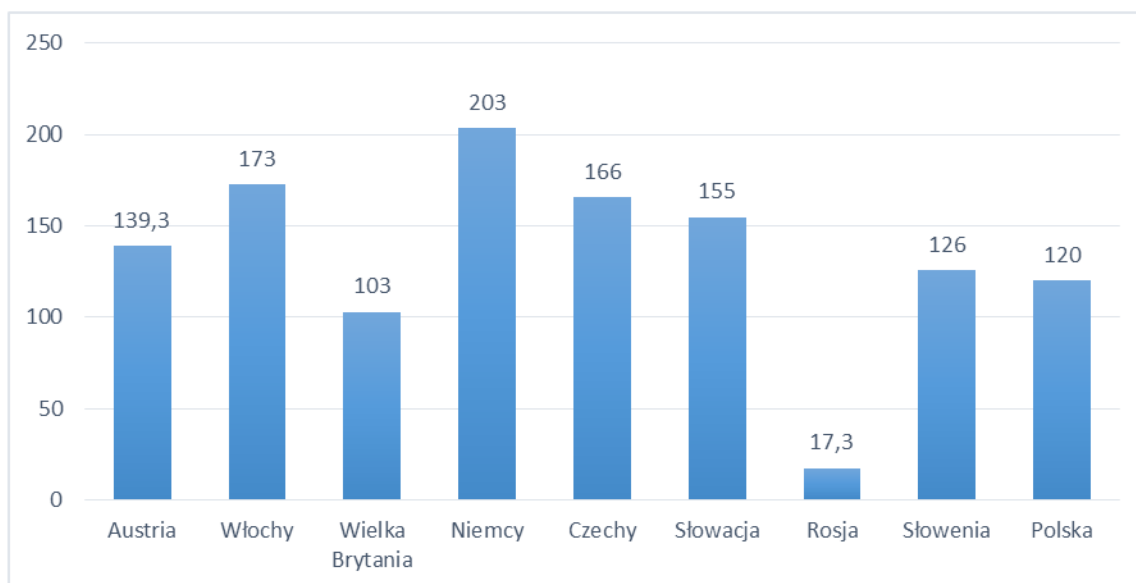


PD - dializa otrzewnowa (ang. *peritoneal dialysis*)

Analizując dane z Unii Europejskiej (wykres powyżej), prezentujące rosnącą liczbę chorych na schyłkową niewydolność nerek można oszacować, że w roku 2025 liczba chorych dializowanych i poddawanych przeszczepieniu zwiększy się do ok. 700 tys.⁶

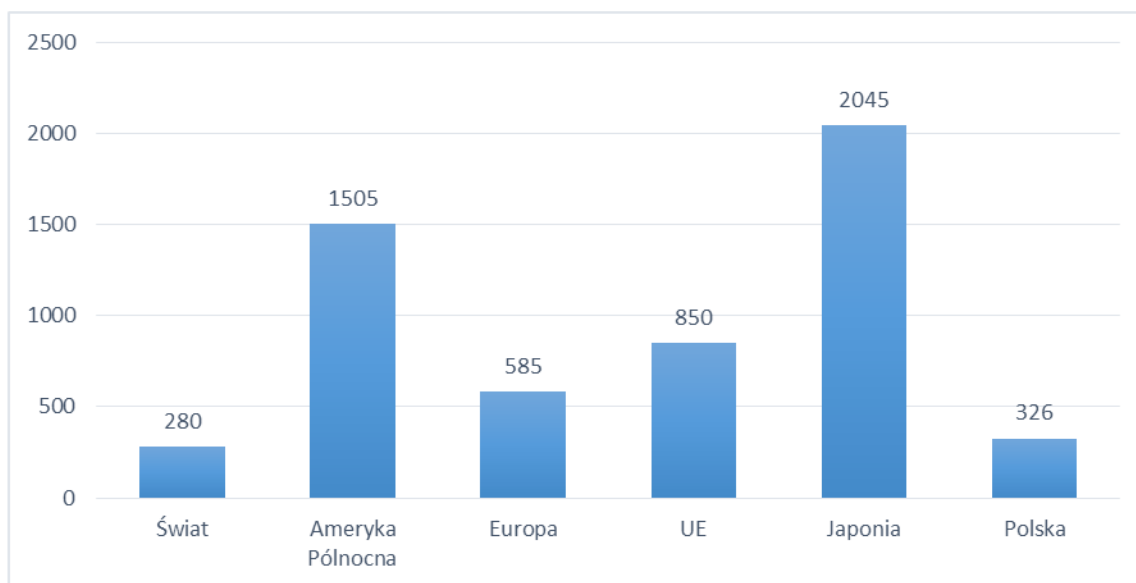
Liczba chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze różni się w poszczególnych krajach w zależności od populacji, możliwości finansowych oraz dostępności leczenia nerkozastępczego (patrz poniższy wykres).

Rys. 7. Zapadalność w schyłkowej niewydolności nerek w wybranych krajach Europy i w Polsce w 2005 r. (na 100 tys. osób).²⁷



W Polsce od powstania rejestru stale przybywa nowych osób ze schyłkową niewydolnością nerek: liczba chorych na PChN wzrosła ze 141 w 1996 r. do 362 na 100 tys. osób w 2006 r. Porównanie chorobowości w Polsce i wybranych regionach świata przedstawia poniższy wykres.

Rys. 8. Chorobowość w schyłkowej niewydolności nerek na świecie i w Polsce w 2004 r. (na 100 tys. osób).²⁷



W poniższej tabeli przedstawiono chorobowość w Polsce według stadium zaawansowania PChN zgodnie z globalnymi wskaźnikami.

Tab. 16. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników.^{37,38}

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)	Dystrybucja chorych w Polsce (szacunki na podstawie wskaźników światowych)
G1	3,5%	22,6%	944 tys.
G2	3,9%	25,2%	1 052 tys.
G3	7,6%	49%	2 050 tys.
G4	0,4%	2,6%	108 tys.
G5	0,1%	0,6%	27 tys.
Łącznie	15,5%	100%	4 181 tys.

Poniżej przedstawiono dane NFZ dla lat 2013-2015 dotyczące liczby pacjentów, którzy skorzystali ze świadczeń zdrowotnych przynajmniej jeden raz w danym roku, a jako rozpoznanie zasadnicze przypisano im jeden z następujących kodów ICD-10:

- N18 Przewlekła niewydolność nerek,
- N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek,
- N18.8 Inna przewlekła niewydolność nerek,
- N18.9 Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona,
- N19 Nieokreślona niewydolność nerek.³⁷

Tab. 17. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku.³⁷

Rok	Liczba pacjentów z PChN niedializowanych	Liczba pacjentów z PChN dializowanych	Liczba pacjentów z PChN ogółem
2013	145 925 (84%)	27 478 (16%)	173 403
2014	158 272 (85%)	27 574 (15%)	185 846
2015	170 593 (86%)	28 240 (14%)	198 833

Zgodnie z powyższymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys., z czego 27,7 tys. stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.³⁵

Znaczna część chorych nie jest świadomych swojej choroby (brak diagnozy PChN) - według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii nawet **90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych.** Z tego powodu znaczna część chorych nowo diagnozowanych musi zostać poddana zabiegom dializoterapii.⁶ Raportowana przez NFZ liczba chorych ze diagnozowaną chorobą stanowi 5,0% ogólnej

liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (237,7 tys. z 4,6 mln), co wskazuje na znaczne braki w diagnostyce, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach PChN, gdzie zmianą stylu życia i farmakoterapią można skutecznie opóźnić progresję choroby, a nawet uniknąć stadium schyłkowej niewydolności nerek. Dlatego też niezbędne jest przeprowadzanie badań przesiewowych - zgodnie z wytycznymi KDIGO 2021⁶⁷ jednoczesna ocena eGFR i ACR w czasie rutynowych badań.

Specyfika choroby, brak objawów w początkowym stadium i brak świadomości choroby, powoduje, że leczeniem jest objęta tylko niewielka część chorych, chorych objawowych. Dane epidemiologiczne jako dane potencjalne, nie dają możliwości wiarygodnej oceny kosztów i konsekwencji choroby w kontekście decyzji refundacyjnych.

Rozpowszechnienie poszczególnych kategorii PChN

Przekrojowe dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych kategorii PChN są bardzo ograniczone. Brak wczesnego rozpoznania choroby powoduje, że wczesne stadia choroby (kategoria G1, A1) obejmują w większości pacjentów wynikających z epidemiologii. Stadia te są niemożliwe do liczbowego ujęcia, co ogranicza możliwość pełnej oceny częstości występowania innych kategorii w populacji ogólnej. Dostępne dane kategoryzujące PChN obejmują wybrane subpopulacje chorych z PChN.

Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 (N=2413) wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR przedstawiono w tabeli poniżej.³¹

Tab. 18. Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR.³¹

	Albuminuria category (mg/g)			Total
	A1 (<30)	A2 (30–299)	A3 (≥300)	
eGFR category (mL/min/1.73 m²)				
G1 (≥90)	74.13	2.30	0.18	76.60
G2 (60–89)	19.99	1.32	0.20	21.51
G3a (45–59)	1.04	0.24	0.14	1.42
G3b (30–44)	0.22	0.04	0.13	0.38
G4 (15–29)	0.00	0.00	0.04	0.04
G5 (<15)	0.02	0.02	0.00	0.04
Total	95.40	3.92	0.68	100.00

Najbardziej kompleksowe dane zagraniczne kategoryzujące PChN są dostępne w populacji francuskiej (badanie CKD-REIN³⁹) dla dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m² (N=3033). Badanie było prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w 40 placówkach służby zdrowia z ambulatoryjną opieką nefrologiczną. Próba była reprezentatywna geograficznie (Tab. 19).

W tej populacji, 82% miało eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², a 41% chorych było w kategorii G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²).

Tab. 19. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m²)³⁹.

All			Albuminuria stages, description and range (mg/mmol)				Missing	Total
			A1	A2	A3			
			Normal	High	Very high	Nephrotic		
			<3	3-29	30-199	≥200		
GFR stages, range in ml/min/ 1.73m ²	G2	60-90	27 0.9%	16 0.53%	6 0.2%	3 0.1%	12 0.4%	64 2.1%
	G3A	45-59	183 6.0%	134 4.4%	101 3.3%	15 0.5%	38 1.3%	471 15.5%
	G3B	30-44	340 11.2%	327 10.8%	280 9.2%	50 1.7%	138 4.6%	1135 37.4%
	G4	15-29	185 6.1%	349 11.5%	449 14.8%	124 4.1%	133 4.4%	1240 40.9%
	G5	<15	7 0.2%	21 0.7%	50 1.7%	26 0.9%	19 0.6%	123 4.1%
Total			742 24.5%	847 27.9%	886 29.2%	218 7.2%	340 11.2%	3033 100%

Zielone, niskie ryzyko; żółte, umiarkowane ryzyko; pomarańczowy, wysokie ryzyko; czerwony, bardzo duże ryzyko.

Tab. 20. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO - z proporcjonalnym rozłożeniem danych brakujących (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m²).

	A1	A2	A3	Łącznie
G2	1,1%	0,6%	0,4%	2,1%
G3a	6,6%	4,8%	4,2%	15,5%
G3b	12,8%	12,3%	12,4%	37,4%
G4	6,8%	12,9%	21,2%	40,9%
G5	0,3%	0,8%	3,0%	4,1%
Łącznie	27,5%	31,4%	41,0%	100,0%

Na podstawie badania CKD-REIN oszacowano, że w pacjenci z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² oraz ACR ≥200 mg/g stanowią 32,7% wszystkich chorych w stadium G3-G4.

2.1.6 Obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**.²⁷ Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i

chorób sercowo-naczyniowych) i stała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej.²⁶

Przewlekła choroba nerek ma te same naczyniowe czynniki ryzyka co udar mózgu - nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość i dyslipidemię. Nierozpoznana i nieleczona choroba postępuje niezauważenie i doprowadza do przedwczesnej śmierci lub do całkowitej niewydolności nerek.³⁷ U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343%.⁴⁰

Zgodnie z najnowszym raportem USRDS z 2020 roku, u pacjentów z PChN ≥ 66 r.ż. ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest niemal dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób bez PChN, przy czym ryzyko wystąpienia:

- niewydolności serca wzrasta ponad 4-krotnie;
- zawału serca wzrasta niemal 4-krotnie;
- udaru wzrasta niemal 2,5-krotnie.⁴¹

Okolo 80% pacjentów z PChN w stadium 3-4 przyjmuje standardowe leczenie w postaci m.in. ACEI lub ARB, mimo to u ok. 65% następuje progresja do kolejnego stadium PChN. U okolo połowy pacjentów z PChN w stopniu 4 w ciągu 5 lat obserwowana jest progresja do leczenia nerkozastępczego lub zgonu, przy czym bardziej prawdopodobny jest zgon niż rozpoczęcie dializ.^{17,42}

Szacuje się, że w Polsce co roku z powodu niewykrzycia PChN umiera przedwcześnie okolo 80 000 osób, co skraca średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata. Wczesne rozpoznanie choroby pozwala znacznie spowolnić jej postęp poprzez wdrożenie odpowiednich procedur farmakologicznych i dietetycznych.³⁷

Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych (zawał, udar, niewydolność serca) oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Choroba ta pogarsza rokowanie co do długości życia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą lub nowotworami. Z kolei właściwe leczenie przewlekłej choroby nerek zmniejsza ryzyko przedwczesnej śmierci. Wielokrotnie wykazano, że odpowiednio wczesne objęcie pacjentów opieką nefrologiczną zwiększa szanse przeżycia i dobrego stanu klinicznego pacjentów, zmniejsza współchorobowość i konieczność leczenia nerkozastępczego, a u tych, którzy takiego leczenia wymagają zwiększa szanse na przeszczepienie nerki i dializoterapię domową.³⁷

Rozwój i postęp PChN są związane zarówno z obniżeniem jakości życia pacjentów, jak i wzrostem kosztów opieki zdrowotnej. Interwencje i inicjatywy zapobiegają progresji PChN, zwłaszcza w późniejszych stadiach choroby oraz opóźniają konieczność dializy, mogą poprawić samopoczucie pacjentów i ograniczyć rosnące obciążenie ekonomiczne PChN⁴³.

Na podstawie 78 badań włączonych do przeglądu systematycznego literatury z 2020 r. wykazano konsekwentny wzrost obciążeń budżetowych wynikających z postępu PChN i przechodzenia do kolejnych kategorii zawansowania choroby. Z perspektywy płatnika wykazano, że progresja od kategorii G1-2 do kategorii G3a-3b była związana z 1,1-1,7-krotnym wzrostem rocznego kosztu w przeliczeniu na pacjenta, a przejście od stadium

G3 do G4-5 wiązało się z 1,3-4,2-krotnym wzrostem kosztów. Dodatkowo, użyteczności stanów zdrowia (jakość życia) wahały się od 0,80 do 0,86 dla kategorii G1-3 i spadły do 0,73-0,79 dla kategorii G4-5.⁴⁴

2.1.6.1 Jakość życia

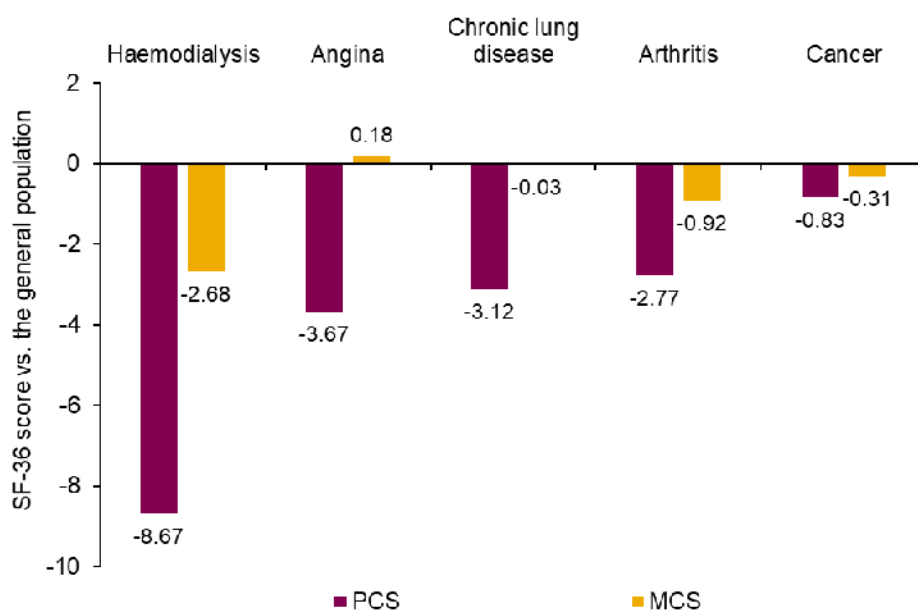
Systematycznej oceny dowodów naukowych dedykowanych do oceny jakości życia i użyteczności stanów zdrowia w PChN dokonano w oparciu o wyniki 17 badań włączonych do przeglądu literatury z 2020 r. Autorzy wskazują, że istnieją dowody na to, że **jakość życia zmniejsza się wraz ze wzrostem ciężkości PChN**. Ograniczeniem są heterogeniczne dane, a w niektórych przypadkach sprzeczne. Przyczyny pogorszenia jakości życia wraz z progresją choroby wymagają dalszych badań, ale mogą wiązać się ze **zwiększającą się częstością powikłań, takich jak niewydolność serca, czy pogorszenie czynności nerek**, co może mieć istotny wpływ na HRQoL.⁴⁵

Użyteczności stanów zdrowia spadały wraz z progresją CKD (niższy eGFR) w wielu instrumentach HRQoL (HUI2, SF-6D, EQ-5D-3L i HUI3). Użyteczność oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L u pacjentów niedializowanych wahała się od 0,85 (G2) do 0,73 (G5).

Dializoterapia była związana z najgorszą jakością życia, pacjenci z CKD po przeszczepieniu mieli podwyższony HRQoL.^{45,46}

Badanie przeprowadzone w grupie 134 pacjentów hemodializowanych wykazało, że pacjenci z ESKD poddawani hemodializie doświadczyli niższych wyników funkcjonowania fizycznego i psychicznego SF-36 w porównaniu z populacją ogólną niż pacjenci z innymi chorobami przewlekłymi, takimi jak niewydolność serca, przewlekłe choroby płuc, zapalenie stawów i choroby nowotworowe.⁴⁷

Rys. 9. Spadek wyniku SF-36 u pacjentów hemodializowanych w porównaniu do populacji ogólnej.



SF-36 MCS: składowa psychiczna; SF-36 PCS: składowa fizyczna.

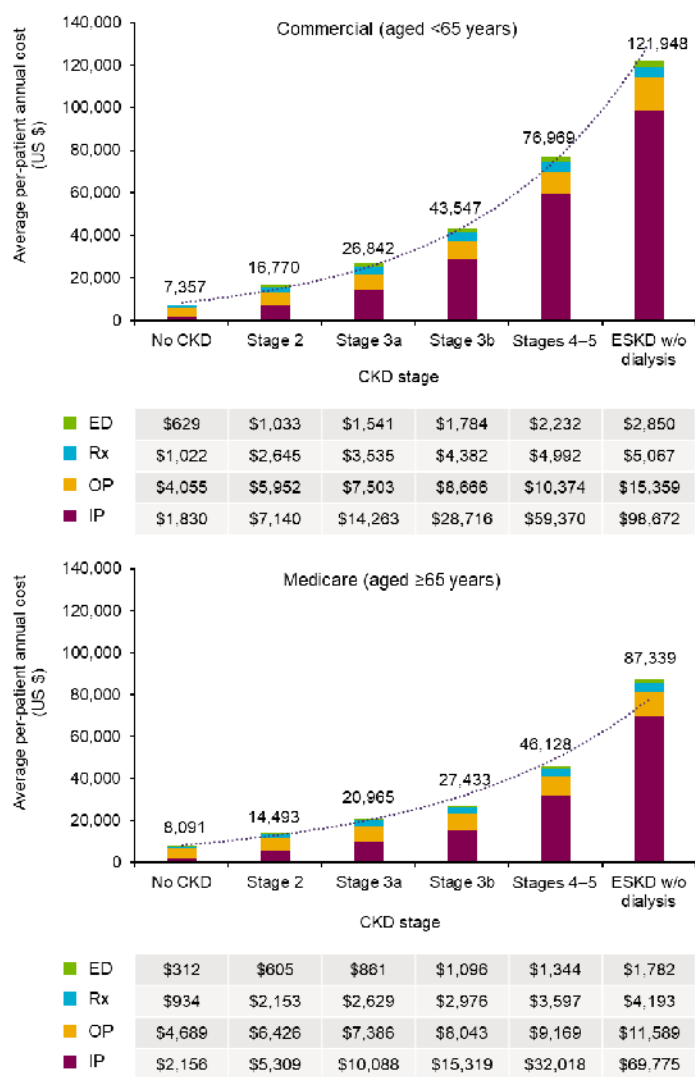
2.1.6.2 Bezpośrednie koszty leczenia przewlekłej choroby nerek

Na całym świecie w krajach rozwiniętych 2-3% rocznego budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia pochłania leczenie schyłkowej niewydolności nerek, osiągając poziom 7% w USA.^{48,49} Koszty bezpośrednie i pośrednie terapii pacjentów z PChN cały czas zwiększają się wraz z progresją choroby. W USA koszt PChN to 84 mld USD, a leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek to koszt 36 mld USD.⁵⁰

Bezpośrednie koszty związane z PChN rosną z każdym stadium PChN, przy czym koszty znacznie wzrastają w porównaniu z pacjentami bez PChN nawet we wczesnych stadiach choroby. Badanie przeprowadzone w USA wykazało, że średnie roczne koszty ogólne rosły wykładniczo wraz z postępowaniem stadium:

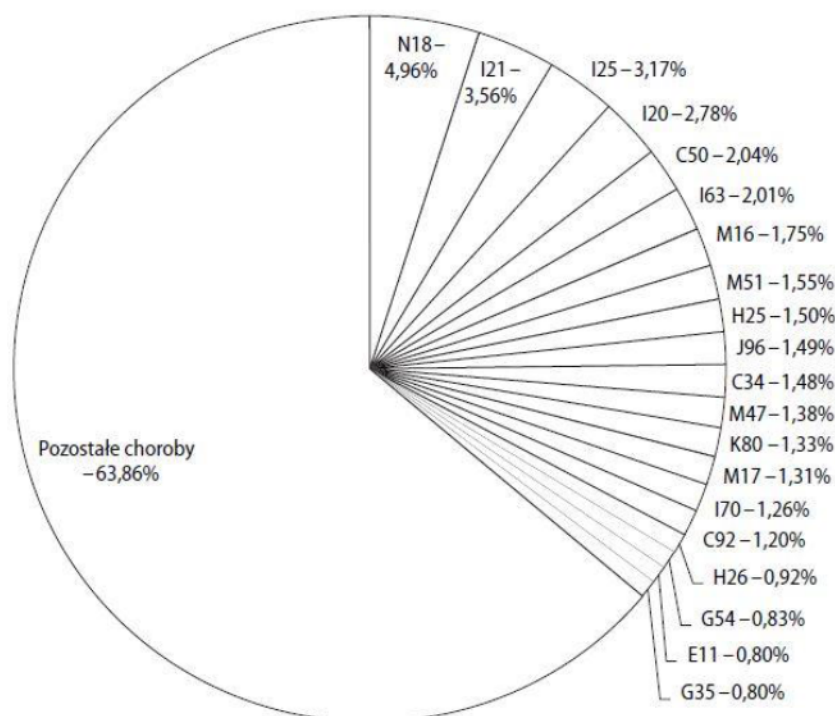
- w grupie komercyjnych ubezpieczeń medycznych: od 7 537 USD (bez PChN) do 26 842 USD (G3a) i 76 969 USD (G4-5)
- w grupie Medicare: 8 091 USD (bez PChN) do 20 965 USD (G3a) i 46 178 USD (G4-5).

Rys. 10. Średnie roczne koszty PChN w przeliczeniu na 1 pacjenta w zależności od stadium choroby.



ED: oddział ratunkowy; ESKD: schyłkowa choroba nerek; IP: hospitalizacja; OP: opieka ambulatoryjna; Rx: wizyta recepturowa.

Koszt leczenia wszystkich przewlekłych chorób niezakaźnych (bez refundacji leków) w Polsce wyniósł w 2014 roku 23,8 mld PLN (wszystkie koszty medyczne poza kosztami refundacji leków, w tym m.in. koszty hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej).⁵¹ **Przewlekła niewydolność nerek (N18) należy do przewlekłych chorób niezakaźnych, które generują największe koszty leczenia (bez refundacji leków i POZ) - 4,96%.** Kolejnymi jednostkami chorobowymi generującymi największe koszty leczenia są: ostry zawał serca (I21) oraz przewlekła choroba niedokrwienna serca (I25) (patrz poniższy wykres).⁵¹

Rys. 11. Struktura kosztów bezpośrednich przewlekłych chorób niezakaźnych w Polsce w 2014 r. (bez refundacji leków i POZ).⁵¹

N18 - Przewlekła niewydolność nerek; I21 - Ostry zawał mięśnia sercowego; I25 - Przewlekła choroba niedokrwienna serca; I20 - Choroba niedokrwienna serca; C50 - Nowotwór złośliwy piersi; I63 - Zawał mózgu; M16 - Koksartroza; M51 - Inne choroby krążka międzykręgowego; H25 - Zaćma starcza; J96 - niewydolność oddechowa niesklasyfikowana gdzie indziej; C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; M47 - Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa; K80 - Kamica żółciowa; M17 - Gonartroza; I70 - Miażdżycza; C92 - Białaczka szpikowa; H26 - Inne postacie zaćmy; G54 - Zaburzenia korzeni i splotów nerwowych; E11- Cukrzyca insulinoniezależna; G35 - Stwardnienie rozsiane.

Łączne wydatki NFZ na leczenie pacjentów z rozpoznaniem PChN (kody ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015 stopniowo wzrastały z 1 408 mln PLN w 2013 roku do 1 457 mln PLN w 2015 roku (patrz poniższa tabela).³⁷

Szczegółowe dane w podziale na poszczególne kategorie wg KDIGO nie są dostępne w Polsce.

Tab. 21. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015.³⁷

Rok	Wydatki NFZ pacjenci z PChN niedializowani (PLN)	Wydatki NFZ pacjenci z PChN dializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN ogółem
2013	64 833 996	1 342 695 733	1 407 529 729
2014	66 908 616	1 365 121 163	1 432 029 779
2015	68 950 997	1 387 842 401	1 456 793 398

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące rozkładu wydatków NFZ w 2015 roku na pacjentów, którzy skorzystali ze świadczeń zdrowotnych przynajmniej jeden raz w danym roku, a jako rozpoznanie zasadnicze przypisano im jeden z następujących kodów ICD-10:

- N18 Przewlekła niewydolność nerek,
- N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek,
- N18.8 Inna przewlekła niewydolność nerek,
- N18.9 Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona,
- N19 Nieokreślona niewydolność nerek.³⁷

Tab. 22. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w 2015 roku w podziale na rodzaje świadczeń.³⁷

	Wydatki NFZ pacjenci z PChN niedializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN dializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN ogółem
AOS	14 796 371 (94%)	984 152 (6%)	15 780 523
SZP	54 141 705 (30%)	126 124 958 (70%)	180 266 663
POZ	7 168 (86%)	1 184 (14%)	8 352
REH	5 753 (49%)	5 957 (51%)	11 710
SOK		1 260 726 150 (100%)	1 260 726 150
Łącznie	68 950 997 (5%)	1 387 842 401 (95%)	1 456 793 398

AOS - Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna; SZP - Opieka szpitalna; POZ - Podstawowa opieka zdrowotna; REH - Rehabilitacja; SOK - Świadczenia Odrębnie Kontraktowane - dializoterapia.

2.1.6.3 Hospitalizacje

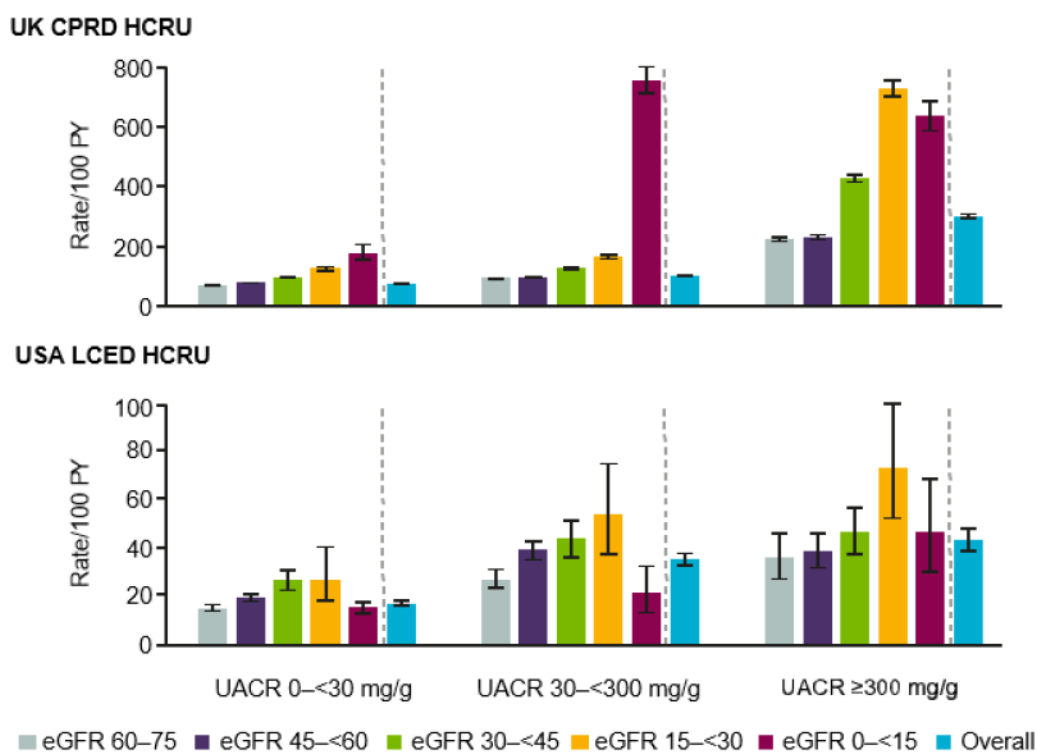
Wykazano, że pacjenci z bardziej zaawansowaną postacią PChN generują znacznie większe zużycie zasobów medycznych niż pacjenci we wcześniejszych stadiach, co podkreśla potrzebę wczesnego i proaktywnego leczenia.⁴³

PChN wiąże się z wysokimi wskaźnikami hospitalizacji, których częstości zwiększają się wraz z postępowaniem choroby.⁵²

DaneUSRDS zebrane w 2018 r. wskazują, że **wskaźniki hospitalizacji** z jakiegokolwiek przyczyny są **2,5 razy wyższe** u pacjentów w wieku ≥ 66 lat z PChN w porównaniu z pacjentami bez PChN (565,4 vs 232,2 na 1000 pacjentolat, skorygowane o wiek, płeć i rasę/pochodzenie etniczne).⁵³ **Okolo 50% pacjentów niedializowanych jest hospitalizowanych średnio co 3-5 lat.**^{54,55}

Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała **wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR** -.⁵⁶

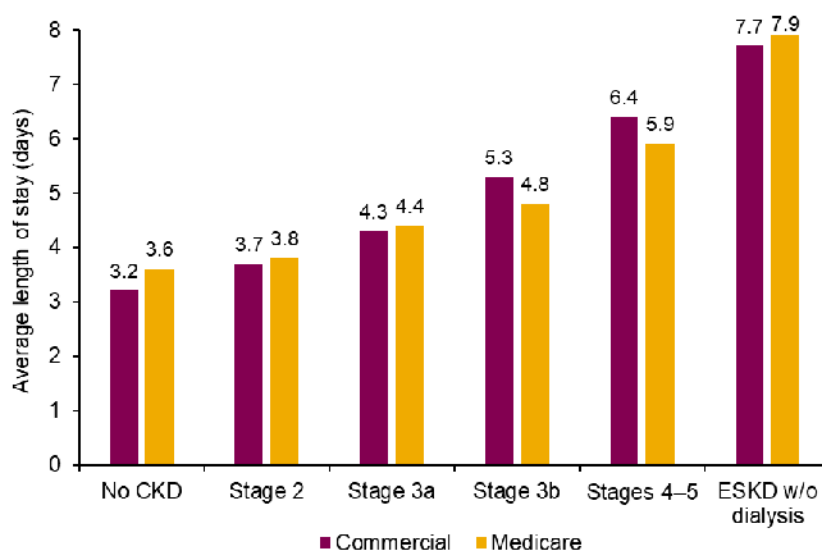
Rys. 12. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁵⁶



Słupki błędów oznaczają 95% przedziały ufności. eGFR w ml/min/1,73 m². Pionowe przerywane linie mają wizualnie oddzielić grupy eGFR od ogólnych grup. CPRD: *Clinical Practice Research Datalink UK*; LCED: *Limited Claims and Electronic Health Record Database USA*; PY: osobo-lata.

W badaniu z 2017 r. obejmującym 106 050 pacjentów z PChN w USA dodatkowo wykazano, że średni czas pobytu w szpitalu pacjentów z PChN wydłużał się z każdym stadiem PChN, przy czym nawet wczesne stadia PChN skutkowały wydłużeniem pobytu w szpitalu w porównaniu z pacjentami bez PChN.⁵⁷

Rys. 13. Średnia długość pobytu w szpitalu w zależności od kategorii PChN.



W Polsce choroby układu moczowo-płciowego są trzecią co do częstości przyczyną hospitalizacji (7,6% wszystkich hospitalizacji) - po chorobach układu krążenia, nowotworach, urazach i zatruciach. Największą częstość hospitalizacji z tego powodu obserwuje się u chorych w wieku 35-55 lat, a więc w połowie wieku produkcyjnego. **Hospitalizacje z powodu PChN były w latach 2015-2017 przyczyną 404-411 dni absencji chorobowej na 1000 ubezpieczonych rocznie, a więc prawie tyle, ile wynosi absencja z powodu chorób nowotworowych (514-532 dni rocznie).**³⁷

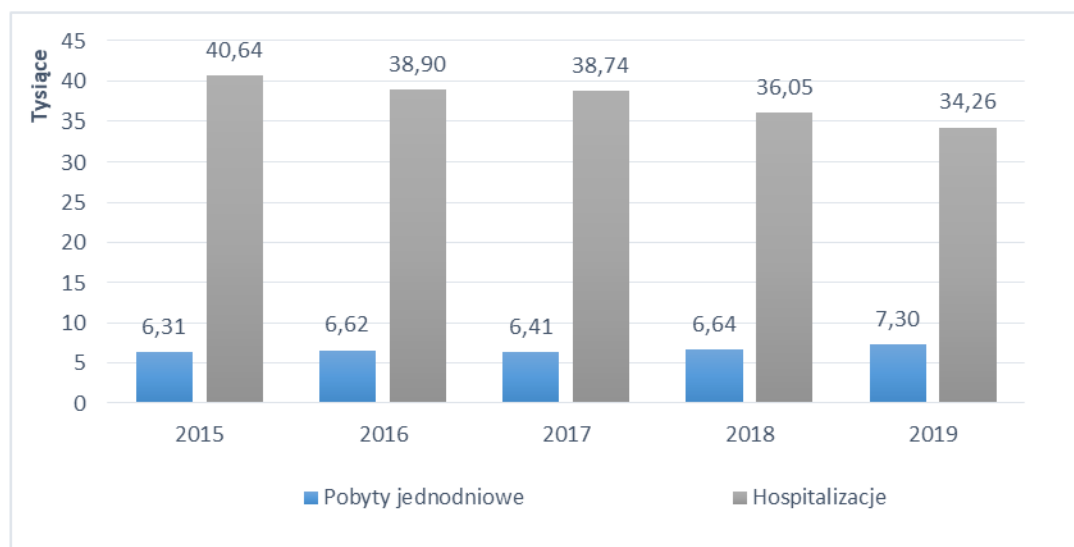
Pacjenci leczeni nerkozastępczo są często hospitalizowani. Badania z 2014 r. na 159 pacjentach leczonych nerkozastępczo wykazały, że w przeciągu ostatnich 6 miesięcy prawie połowa pacjentów była hospitalizowana, z czego hospitalizowano 62% pacjentów hemodializowanych, 43% dializowanych otrzewnowo oraz 32,5% po przeszczepieniu nerki. Wśród osób dializowanych, 18% osób było hospitalizowanych dłużej niż 2 tygodnie, a 26% - 7 dni. Wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo 17% przebywało w szpitalu od 2 tygodni do 1 miesiąca i aż 4% osób powyżej miesiąca. 15% pacjentów po przeszczepieniu nerki było w szpitalu od 2 tygodni do 1 miesiąca.³⁷

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia pomimo zmniejszającej się systematycznie liczby hospitalizacji i pobytów jednodniowych w Polsce z powodu PChN, systematycznie rosną koszty z nimi związane (patrz poniższe wykresy).³⁵

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 roku raportowano 34,3 tys. hospitalizacji i 7,3 tys. pobytów jednodniowych z powodu PChN - u pacjentów z rozpoznaniem (przyczyną główną) wg ICD-10 z następującej listy:

- N18 Przewlekła niewydolność nerek,
- N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek,
- N18.8 Inna przewlekła niewydolność nerek,
- N18.9 Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona,
- N19 Nieokreślona niewydolność nerek.³⁵

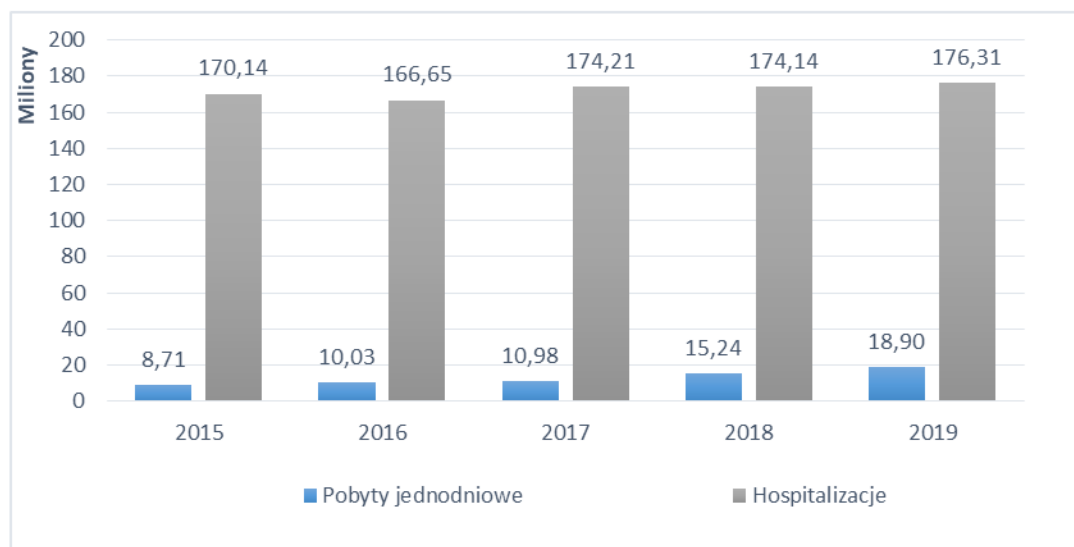
Rys. 14. Liczba hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.³⁵



Statystyki dotyczące liczby hospitalizacji i pobytów jednodniowych obejmują pobyt pacjenta w szpitalu trwający od daty wpisu do księgi głównej do daty wypisu (nie obejmują pobytów szpitalnych w oddziałach ratunkowych).

Koszt hospitalizacji z powodu PChN w 2019 roku w Polsce wyniósł 176,3 mln PLN, natomiast koszt pobytów jednodniowych - 18,9 mln PLN (patrz poniższy wykres).³⁵

Rys. 15. Koszty hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.³⁵



Koszty hospitalizacji oznaczają sumę kwoty refundacji świadczeń w ramach hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem (przyczyną główną) wg ICD-10 z następującej listy:

- N18 Przewlekła niewydolność nerek,
- N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek,
- N18.8 Inna przewlekła niewydolność nerek,
- N18.9 Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona,
- N19 Nieokreślona niewydolność nerek.

Najczęstsze hospitalizacje z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek obejmują przewlekłą niewydolność nerek (L83), dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym (Q51, Q52) oraz leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego (L81, L87), podczas gdy w przypadku pobytów jednodniowych są to: dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym (Q51, Q52), przewlekła niewydolność nerek (L83) i choroby nerek z niewydolnością nerkową (P18).³⁵

2.1.6.4 Leczenie nerkozastępcze

Do utraty czynności nerek w stopniu wymagającym wdrożenia leczenia nerkozastępczego - dializami lub przeszczepieniem nerki - dochodzi co roku w Polsce u co najmniej 6500 osób (około 170 osób na milion mieszkańców). **Na koniec roku 2018 leczono nerkozastępczo ponad 32 000 osób, a koszty ich leczenia wyniosły w roku 2018 prawie 2 mld złotych. Liczba osób dializowanych rośnie od kilku lat o około 1,8% rocznie, a liczba osób żyjących z czynnym przeszczepem nerki zwiększa się co roku o około 6%, co będzie wymagało systematycznego zwiększania nakładów na leczenie nerkozastępcze. Rośnie także liczba chorych podlegających długookresowej hemodializoterapii przez kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt lat.**³⁷

Zgodnie z danymi Polskiego Rejestru Nefrologicznego (PRN) działającego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie nefrologii w 2020 roku w Polsce za pomocą hemodializy, dializy otrzewnowej i przeszczepu nerki leczonych było łącznie **844** pacjentów w przeliczeniu na milion mieszkańców (ponad 32 tys. chorych). Dla porównania, w 2019 roku było to **888,1** pacjentów w przeliczeniu na milion mieszkańców.⁵⁸

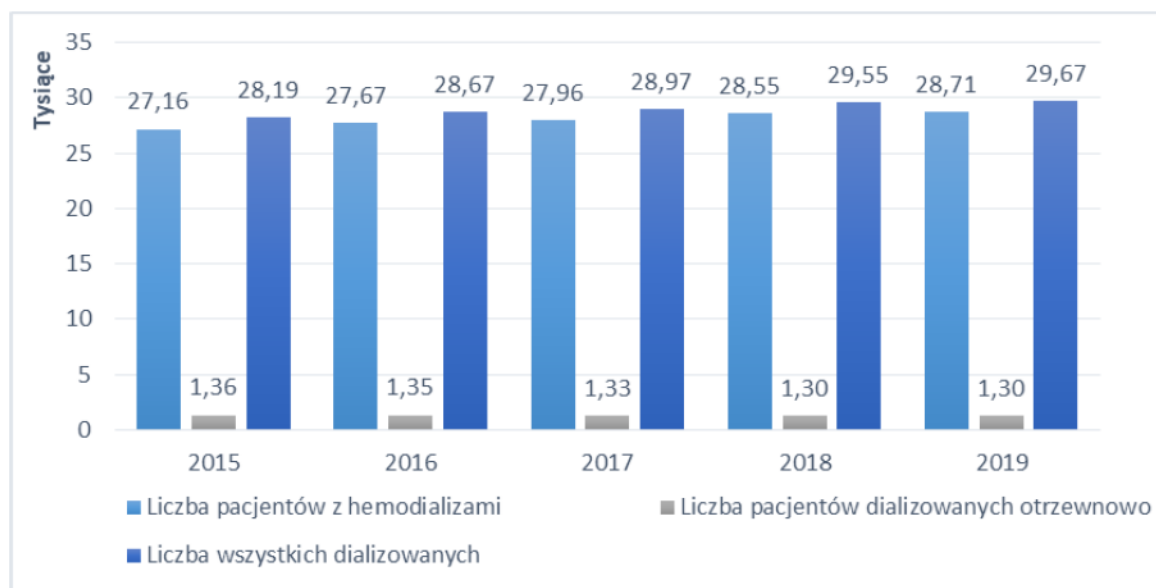
Z danych Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii wynika, że w Polsce na przestrzeni ostatnich czterech lat (2013-2016) widoczne są tendencje dotyczące spadku śmiertelności wśród pacjentów dializowanych. Mimo tego pozytywnego trendu, **śmiertelność wśród dializowanych jest wysoka i w 2016 r. wyniosła 17,7%**. Główną przyczyną śmierci pacjentów z PChN są choroby sercowo-naczyniowe.³⁷ Z kolei najnowsze dane PRN za 2020 rok wskazują na znaczny wzrost śmiertelności wśród pacjentów dializowanych - 19,9% (5080 zgonów) w 2020 roku vs 15,1% w 2019 roku (3958 zgonów), co mogło być spowodowane pandemią COVID-19.⁵⁸

W latach 2015-2019 w Polsce systematycznie rosły liczby wszystkich pacjentów dializowanych (pomimo nieznacznego spadku liczb pacjentów dializowanych otrzewnowo), liczby dializ oraz roczne koszty dializ (patrz poniższe wykresy).³⁵ W 2017 roku 67% zrealizowanych i sfinansowanych przez NFZ świadczeń hemodializoterapii oraz 91% świadczeń dializy otrzewnowej było zakwalifikowanych jako leczenie ratujące życie.⁶

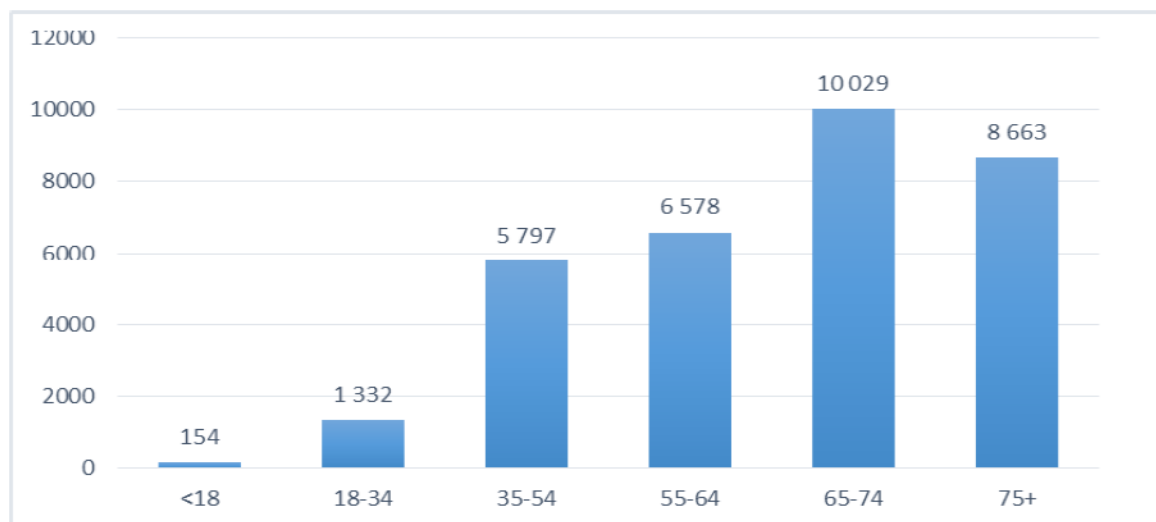
Zgodnie z danymi NFZ w 2019 roku w Polsce raportowano 29 670 pacjentów dializowanych, w tym 28 710 hemodializowanych oraz 1 300 dializowanych otrzewnowo. Najczęściej dializowani byli chorzy w wieku 65-74 lat (31%) oraz powyżej 75 r.ż. (27%).³⁵ Dane Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują na znacznie niższą całkowitą liczbę pacjentów przewlekłe dializowanych w 2019 roku (21 479) i w 2018 roku (21 328), jednak liczby te najprawdopodobniej dotyczą stanu na ostatni dzień danego roku (bez

uwzględnienia chorych, którzy zakończyli dializoterapię w trakcie roku na skutek przeszczepu nerki lub zgonu).⁵⁸

Rys. 16. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.³⁵

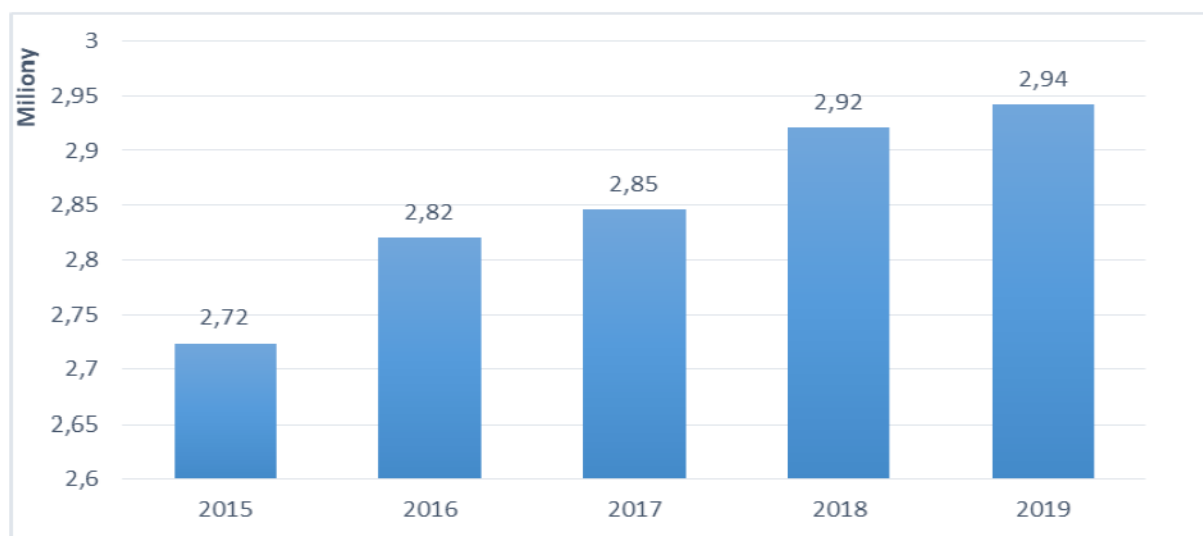
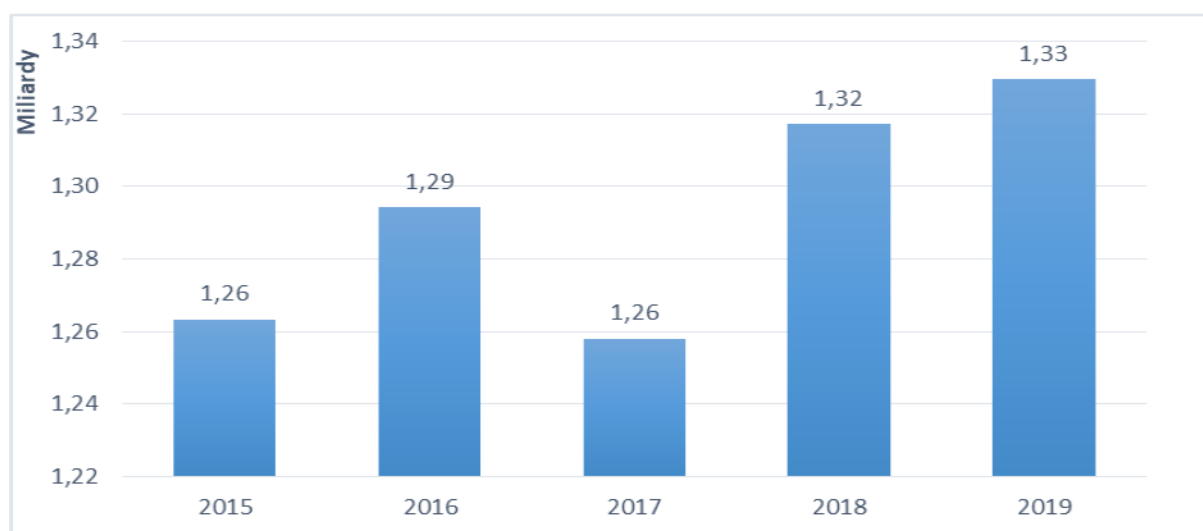


Rys. 17. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019 w podziale na poszczególne grupy wiekowe.³⁵



Liczba dializ z powodu PChN w Polsce wzrosła od 2,72 mln w 2015 roku do 2,94 mln w 2019 roku, co związane było ze wzrostem kosztu dializ od 1,26 mld PLN w 2015 roku do 1,33 mld PLN w 2019 roku.

Leczenie dializami to najdroższa składowa leczenia przewlekłej choroby nerek, a leczenie chorych z eGFR <15% (G5) generuje wielokrotnie wyższe koszty niż koszty związane z leczeniem mniej zaawansowanych choroby.⁵⁹

Rys. 18. Liczba dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.³⁵Rys. 19. Roczny koszt dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.³⁵

Zgodnie z danymi Polskiego Rejestru Nefrologicznego (PRN) leczenie nerkozastępcze hemodializą (HD) i dializą otrzewnową (DO) rozpoczęło w całym 2020 roku 4 684 pacjentów (4 457 HD i 227 DO), co stanowi 123 (vs 151,6 w 2019 r.) pacjentów/mln mieszkańców, z czego 65% chorych było w wieku ≥ 65 lat, a 28,8% - >75 lat. Wśród pacjentów rozpoczynających DO i HD, chorzy w wieku ≥ 65 lat stanowili odpowiednio 30% i 65%. 32% chorych rozpoczynających dializoterapię stanowili pacjenci z nefropatią cukrzycową.⁵⁸

Na koniec 2020 roku dializowano łącznie 19 647 pacjentów, z czego 18 847 - metodą hemodializy, a 800 - metodą dializy otrzewnowej (95,9%:4,1%); 56% stanowili pacjenci w wieku >65 lat, a 24,4% - pacjenci w wieku >75 lat. W porównaniu do całkowitej liczby pacjentów dializowanych w 2019 roku (21 479) i w 2018 roku (21 328), zaobserwowano znaczący spadek ogólnej liczby chorych dializowanych o 9,3%.⁵⁸ W 2020 roku głównymi przyczynami schyłkowej niewydolności

nerek była cukrzycowa choroba nerek (27,7%), kłębuszkowe zapalenie nerek (15,4%) i nefropatia nadciśnieniowa (13,8%).

Zgodnie z badaniem *International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas* (ISN-GKHA) roczne koszty hemodializy w 2016 roku wynosiły w Polsce odpowiednio 16 899 USD i były niższe od średniej światowej (22 617 USD) oraz średniej dla krajów Europy Środkowo-Wschodniej (20 077 USD), natomiast roczne koszty dializy otrzewnowej wynosiły 21 488 USD (Polska) vs 20 524 USD (świat) vs 21 137 USD (Europa Środkowo-Wschodnia).⁶⁰

2.1.6.5 Przeszczep nerki

Według danych Poltransplant liczba przeszczepień nerki w ostatnich latach była względnie stabilna - w 2018 roku wyniosła 927 przeszczepień, a w 2019 r. - 959 przeszczepień (w tym 52 przeszczepienia od dawców żywych).⁶¹

Z kolei, w 2020 roku zaobserwowano wyraźny spadek liczby przeszczepionych nerek, co mogło być spowodowane pandemią COVID-19 - przeszczepiono zaledwie 748 nerek łącznie 748 biorcom (19,5/mln mieszkańców), w tym 717 od dawców zmarłych (w tym 3 przypadki to jednoczasowy przeszczep nerki i trzustki) oraz 31 nerek od dawców żywych.⁶² Zgodnie z danymi krajowej listy osób oczekujących na przeszczepienie (KLO), na koniec 2020 roku na liście aktywnych biorców przeszczepu nerki i nerki + inny narząd było 1060 chorych. Obecnie liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce wynosi 332 pacjentów/mln mieszkańców.^{58,62}

Przeżycie chorych z przeszczepem nerki na podstawie danych Poltransplantu przedstawiono w tabeli poniżej.⁶²

Tab. 23. Wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką.⁶²

Dawca	Liczba biorców	1-roczone (1996-2019)	5-letnie (1996-2015)	10-letnie (1996-2010)
zmarły	Liczba faktycznie zbadanych biorców	19 996	16 716	11 510
	Liczba żyjących biorców	18 027	12 942	6 766
	Przeżycie	90%	77%	59%
żywy	Liczba faktycznie zbadanych biorców	820	623	362
	Liczba żyjących biorców	775	556	256
	Przeżycie	95%	89%	71%

Średni czas oczekiwania chorych w 2020 roku od momentu rozpoczęcia dializoterapii do otrzymania przeszczepu wynosił 913 dni (2,5 roku) dla chorych zgłoszonych do pierwszego przeszczepienia, 2 977 dni dla chorych wysokoimmunizowanych oraz 1 100 dni dla chorych zgłoszonych do przeszczepienia nerki i trzustki - znaczne wydłużenie czasu oczekiwania w przypadku chorych wysokoimmunizowanych oraz zgłoszonych do przeszczepienia nerki i trzustki w porównaniu do lat ubiegłych.

Choroby układu krążenia, zakażenia i nowotwory są odpowiedzialne kolejno za 40%, 17% i 12% zgonów ludzi z przeszczepioną nerką.^{6,37}

Liczba wykonywanych przeszczepień nerek w Polsce jest stosunkowo mała, ale stanowiła ponad 5% dializowanych na koniec roku 2017, i około 4% całkowitej liczby chorych dializowanych w 2017 roku.⁶

W 2017 roku wydatki na przeszczepienie nerki u chorych wyniosły ok. 45 mln PLN.⁶

Tab. 24. Wydatki NFZ na przeszczepienie nerki i kwalifikację do przeszczepienia w 2017 roku.⁶

Świadczenie	Liczba hospitalizacji 2017	Średnia wartość hospitalizacji, PLN	Koszt, PLN
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	1 008	40 271,97	40 594 145,76
Przeszczepienie nerki < 18 r.ż.	21	43 728,58	918 300,18
Przeszczepienie nerki i trzustki	30	122 152,73	3 664 581,90
Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne	449	1 819,05	816 753,45
Kwalifikacja do przeszczepu nerki i/lub trzustki - badanie kontrolne	61	208,21	12 700,81
Kwalifikacja do przeszczepu nerki i trzustki	50	1 718,91	85 945,50

2.1.6.6 Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek

Zgodnie z wynikami Ogólnopolskiego Badania Pacjentów Nefrologicznych (N=1168), którego celem było ocena wpływu stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN) na aktywność zawodową i wydolność fizyczną, ponad 40% pacjentów z PChN w stadium 3a-5 to osoby w wieku produkcyjnym, poniżej 65. roku życia. Połowa wszystkich badanych pacjentów znajduje się na rencie/zasiłku. Pracę w pełnym wymiarze wykonuje jedynie 7,4% z ogólnej populacji badanych.⁶³ Daje to podstawy do uwzględniania kosztów pośrednich PChN jako istotnego elementu obciążenia chorobą.

Przedstawione w analizie farmakoeconomicznej Koc 2019⁶⁴ koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek oszacowano metodą kapitału ludzkiego. Za zastosowaniem tej metody przemawia jej ugruntowana pozycja w ekonomii oraz względna łatwość zastosowania w praktyce. Do kosztów pośrednich zalicza się:

- absenteizm - utratę produkcji, wynikającą z nieobecności pacjenta w pracy;
- prezenteizm - obniżenie produktywności związanej ze złym samopoczuciem lub chorobą osoby obecnej przy pracy;
- utratę produktywności z powodu trwałej lub czasowej niezdolności do pracy;
- utratę produktywności spowodowaną zgonem i kosztami opieki nieformalnej.⁶⁴

Obliczenia oparto na danych z Portalu Statystycznego ZUS, Eurostatu i GUS. Z powodu braku danych przyjęto wiarygodne założenia lub posłużono się wartościami zaczerpniętymi z badań empirycznych.⁶⁴

Absenteizm

W celu oszacowania wartości produkcji utraconej w wyniku absencji wykorzystano dane z Portalu Statystycznego ZUS dotyczące zwolnień chorobowych pracowników w 2016 roku. Łączna liczba orzeczeń lekarskich wydanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek z kodem N18 według ICD-10 wyniosła 7 295 i obejmowała 139 363 dni zwolnienia lekarskiego, czyli 557 lat roboczych - przy założeniu, że w roku jest to 250 dni roboczych.⁶⁴

Jako miarę produktywności przyjęto PKB na jednego zatrudnionego, który w 2016 roku wyniósł 121 046,95 PLN. Następnie, mnożąc liczbę utraconych lat pracy przez wartość PKB na pracującego, łączna utrata produkcji w wyniku absencji wyniosła 67 423 151,15 PLN.⁶⁴

W celu uzyskania ostatecznego wyniku zastosowano współczynnik korygujący 0,65. W efekcie **pośredni koszt zwolnień lekarskich z powodu występowania przewlekłej niewydolności nerek wyniósł 43 825 048,25 PLN.**⁶⁴

Prezenteizm

Przewlekła choroba nerek należy do grupy chorób przewlekłych, których następstwa odczuwalne są na co dzień przez całe życie. Szacuje się, że obniżenie wydajności pracy zależy od stopnia zaawansowania choroby i wynosi średnio 7,4% dla stadium 1 do 3 i 18,8% dla stadium 4 do 5. Przyjmując równomierny rozkład poszczególnych klas, szacuje się obniżenie wydajności pracy z powodu choroby na 11,96%. Wydajność pacjenta spada średnio o około 86 godzin pracy rocznie lub 10,75 dnia. Ponieważ częstość występowania przewlekłej choroby nerek szacuje się na 10-11% światowej populacji, w Polsce problem przewlekłej choroby nerek dotyka ok. 4 000 000 osób. Udział liczby pracujących w populacji ogółem w 2016 r. utrzymał się na poziomie 56,2% 10. Iloczyn tych dwóch wartości wskazuje na 2 248 000 przypadków przewlekłej niewydolności nerek wśród osób pracujących.⁶⁴

Biorąc pod uwagę oszacowane 10,75 dni obniżonej produktywności w ciągu roku, należy zauważyć, że osoby z przewlekłą niewydolnością nerek doświadczyły 24 166 000 dni utraty produktywności. Zgodnie z wyliczeniami przedstawionymi w części dotyczącej absencji, łącznie pacjenci skorzystali z 139 636 dni zwolnienia lekarskiego. Łączna liczba dni, w których ludzie czuli się gorzej, ale nadal pracowali, stanowi różnicę między sumaryczną liczbą dni z utratą produktywności a łączną liczbą dni zwolnienia chorobowego i wynosi 24 026 637 dni.⁶⁴

Po pomnożeniu przyjętej utraty produktywności na poziomie 11,96% przez liczbę dni, w których chorzy nadal pracowali, pomimo gorszego samopoczucia, otrzymano 2 873 585,785 dni. Przyjmując, że w roku jest 250 dni roboczych, uzyskano 11 494,3314 utraconych lat pracy. W celu uzyskania wyniku końcowego przyjęto współczynnik korygujący 0,65 i przyjęto wartość PKB na jednego zatrudnionego. W rezultacie **koszt pośredni wynikający z prezentyzmu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wyniósł 904 380 866,64 PLN.**⁶⁴

Opieka nieformalna

Dane dotyczące liczby dni nieobecności z powodu opieki nad dzieckiem i innym członkiem rodziny w podziale na jednostki klasyfikacyjne ICD-10 nie są obecnie dostępne w Portalu Statystycznym ZUS. Oszacowania kosztów utraconej produkcji z powodu opieki nieformalnej dokonano na podstawie danych o łącznej liczbie zaświadczeń lekarskich na opiekę oraz przy założeniu, że udział w łącznej długości zwolnień chorobowych z tytułu

opieki w przypadku przewlekłej niewydolności nerek we wszystkich orzeczeniach lekarskich jest taki sam jak udział w przypadku zaświadczeń lekarskich z tytułu choroby pracowników.⁶⁴

Łączna liczba dni zwolnień lekarskich z tytułu wszystkich chorób w 2016 roku wyniosła 238 659 822 dni, w tym 139 363 dni zwolnień chorobowych z powodu niewydolność nerek (0,058%). Łączna liczba dni urlopu opiekuńczego wyniosła 9 809,17 tys. dni. W związku z tym liczbę dni roboczych na opiekę nieformalną z powodu występowania przewlekłej niewydolności nerek oszacowano na 5 689,3 dni, co odpowiada 22,7 straconym latom pracy. Mnożąc liczbę utraconych lat pracy przez wartość PKB na jednego zatrudnionego i współczynnik korygujący 0,65 otrzymano ostateczny **koszt pośredni wynikający z nieformalnej opieki nad pacjentem z przewlekłą niewydolnością nerek w wysokości 1 790 548,27 PLN.**⁶⁴

Trwała lub czasowa niezdolność do pracy

Ze względu na brak danych ZUS o liczbie rencistów i nowo przyznanych rent w podziale na poszczególne jednostki klasyfikacji ICD-10, konsekwencje trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu przewlekłej choroby nerek oszacowano na podstawie danych Funduszu Ubezpieczeń Społecznych dotyczących rent z tytułu niezdolności do pracy. Przyjęto następujące założenia dotyczące struktury rent z tytułu częściowej i całkowitej niezdolności do pracy oraz rent przyznawanych terminowo i bezterminowo:

- osoba z częściową niezdolnością do pracy może pracować przez 0,25 stażu pracy, co jest zgodne z wysokością świadczenia sięgającą co do zasady 75% wysokości renty z tytułu całkowitej niezdolności do pracy;
- średni czas niezdolności do pracy w przypadku przyznania renty czasowej w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano choroby układu moczowo-płciowego (N00 - N99) według danych ZUS wynosi 19,1 miesiąca.⁶⁴

Wartość rent z tytułu niezdolności do pracy z powodu chorób układu moczowo-płciowego (N00-N99) w 2016 r. wyniosła 652 079,80 PLN (ostatnie dostępne dane) i stanowiła 4,3% wszystkich rent z ZUS. Założono, że taki sam odsetek przypadków spowodowanych PChN można przypisać liczbie nowo przyznanych rent w każdej grupie wiekowej. Wobec braku dokładniejszych danych dotyczących przewlekłej niewydolności nerek przyjęto, że udział poszczególnych grup wiekowych w populacji osób niezdolnych do pracy z powodu PChN jest taki sam jak w przypadku ogólnej populacji nowych rencistów w 2016 r.⁶⁴

Renty z tytułu niezdolności do pracy na czas nieokreślony z powodu chorób układu moczowo-płciowego stanowią 8,6% wszystkich przyznanych rent. Łączna liczba orzeczeń określających stopień niezdolności do pracy, w tym niezdolności do samodzielnej egzystencji, całkowitej niezdolności do pracy i częściowej niezdolności do pracy wyniosła 2 228. Obliczono szacunkowy czas aktywności zawodowej dla każdej grupy wiekowej, przyjęto prognozę rocznej stopy potencjalnego wzrostu PKB dla Polski oraz stopę dyskontową w wysokości 5%. W celu uzyskania wyniku końcowego zastosowano współczynnik korygujący 0,65 oraz wartości PKB. **Koszty pośrednie z powodu trwałej lub czasowej niezdolności do pracy oszacowano na 245 207 202,20 PLN.**⁶⁴

Przedwczesne zgony

Przewlekła choroba nerek (N18) znajduje się na liście przyczyn zgonów uznawanych za *garbage codes* zgodnie z wytycznymi WHO. *Garbage codes* odpowiadają opisom stanów zdrowia i chorób, które uniemożliwiają precyzyjne określenie przyczyny śmierci. Liczba zgonów, dla których jako przyczynę uznano PChN w 2016 roku w Polsce wyniosła 203. Z uwagi na brak dostępności danych z podziałem na grupy wiekowe w GUS, w celu oszacowania rocznych kosztów zgonów związanych z PChN wykorzystano średni czas trwania życia w Polsce. Po przyjęciu średniej dalszej aktywności zawodowej na poziomie 23,15 lat, wartości PKB w 2016 roku i 5% stopy dyskontowej, koszt zgonu z powodu PChN oszacowano na 2 369 849,51 PLN. Wynik skorygowano o odsetek osób pracujących w wieku produkcyjnym (56,2% w 2016 r.) i współczynnik korygujący 0,65, a następnie pomnożono przez liczbę zgonów spowodowanych PChN. **Łączne koszty zgonów z powodu PChN oszacowano na 175 738 323,30 PLN.**⁶⁴

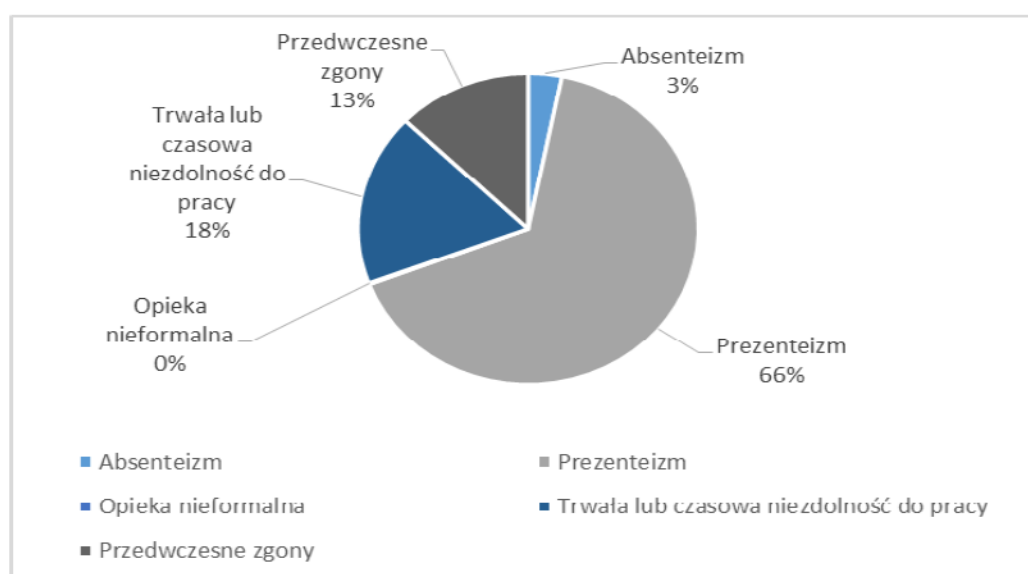
Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek

Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek w 2016 roku w Polsce oszacowano na 1 370,94 mln PLN (koszty absenteizmu, prezenteizmu, opieki nieformalnej, trwałej lub czasowej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów). Największy udział w tych kosztach miały koszty prezenteizmu (904,38 mln PLN, 66%).⁶⁴

Tab. 25. Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek (N18) w Polsce w 2016 roku.⁶⁴

Kategoria	Wartość, mln PLN
Absenteizm	43,83
Prezenteizm	904,38
Opieka nieformalna	1,79
Trwała lub czasowa niezdolność do pracy	245,21
Przedwczesne zgony	175,74
Łącznie	1 370,94

Rys. 20. Udziały poszczególnych kategorii kosztów w całkowitych kosztach pośrednich przewlekłej choroby nerek w Polsce w 2016 r.⁶⁴



2.1.6.7 Podsumowanie

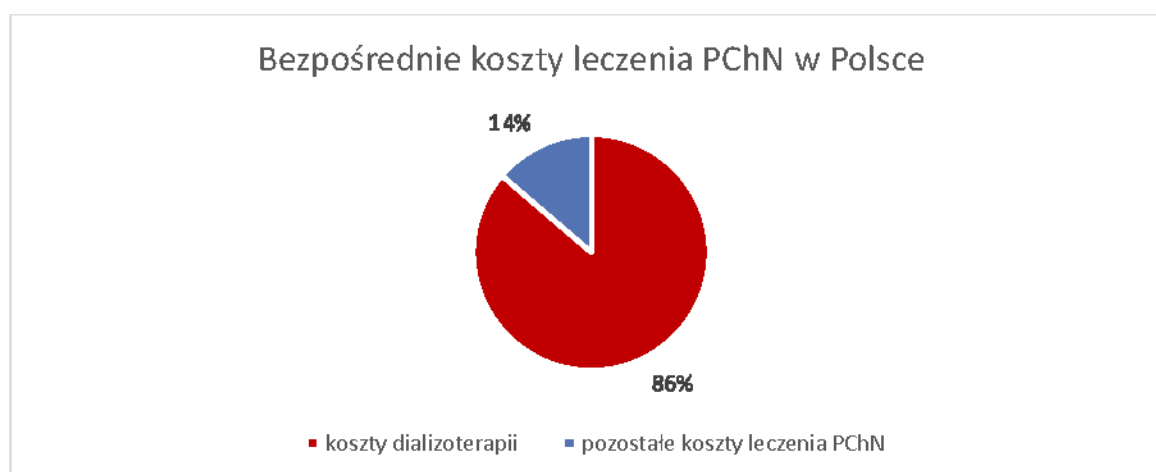
Obciążenie przewlekłą chorobą nerek związane jest z rosnącym wskaźnikiem hospitalizacji chorych, ryzykiem przedwczesnego zgonu oraz wysokimi kosztami generowanymi w ramach zapewnienia choremu odpowiedniej opieki zdrowotnej. W związku z tym, że wczesne stadia choroby przebiegają zazwyczaj bezobjawowo, istotna jest edukacja chorych, wykonywanie badań przesiewowych i wczesne wdrożenie odpowiednich metod leczenia.⁶

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.**⁶

W 2019 roku poddawanych dializoterapii było ponad 29 tys. chorych na PChN (dane skumulowane - liczba terapii rocznych wynosi ok. 20 tys.⁵⁸). Generuje to olbrzymie wydatki dla systemu ochrony zdrowia (ok. 1,33 mld PLN w 2019 roku). Ponadto, liczba chorych dializowanych stale rośnie (średni roczny przyrost 1,3% na podstawie danych NFZ z lat 2015-2019), przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby przeszczepień nerek w 2018 roku względem roku poprzedniego.^{6,35}

O ile nie zostaną wdrożone zmiany w dotychczasowej organizacji opieki nefrologicznej, wydatki NFZ na leczenie nefrologiczne będą się nadal zwiększać. Mając na uwadze wszystkie wskazane powyżej dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki.³⁷

Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%)³⁵ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.



2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Cele leczenia

Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Wcześniej rozpoczęte leczenie chroni nerki przed nieodwracalnym uszkodzeniem, a w zaawansowanej PChN opóźnia leczenie nerkozastępcze o kilka lub nawet kilkanaście lat. Koszty optymalnego leczenia nefroprotektoryjnego są dwu-, trzykrotnie niższe niż koszty leczenia nerkozastępczego.¹⁰

Leczenie obejmuje:

- leczenie przyczynowe PChN,
- hamowanie postępu PChN,
- zapobieganie powikłaniom przewlekłej niewydolności nerek i ich leczenie,
- leczenie chorób współistniejących,
- zapobieganie chorobom układu krążenia,
- przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze.^{9,10}

Postępowanie terapeutyczne w przewlekłej chorobie nerek

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary:

1) **Leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek:** Leczenie przyczynowe w znacznej mierze ogranicza nieodwracalne uszkodzenie nerek. Gdy przyczyna PChN jest nieznana, niedokładnie określona lub z powodu zaawansowania PChN nie da się jej ustalić, leczenie przyczynowe jest niemożliwe lub nie ma większego wpływu na rokowanie. Istnieją również schorzenia, dla których nie opracowano skutecznej terapii przyczynowej.

2) **Leczenie chorób przyspieszających spadek GFR:**

- a. Leczenie nadciśnienia tętniczego - podstawa terapii nefroprotektoryjnej. Wysokie ciśnienie tętnicze przyspiesza progresję przewlekłej choroby nerek niezależnie od typu nefropatii. Natychmiast po rozpoznaniu nadciśnienia wdraża się leczenie farmakologiczne i zaleca modyfikację trybu życia. Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego do <130/80 mm Hg, a w grupie chorych z białkomoczem > 1g/24h do <125/75 mm Hg. Lekami pierwszego wyboru są leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, opóźniające uszkodzenie nerek znacznie skuteczniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania.
- b. Kontrola glikemii u chorych z cukrzycą - choremu z PChN i HbA1c >7% należy podawać insulinę, najlepiej krótkodziałającą, przed każdym posiłkiem, unikając stanów hipoglikemii. Niezależnie od zastosowanego leczenia obowiązują kryteria wyrównania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.
- c. Leczenie niedokrwistości - zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi czynniki stymulujące erytropoezę powinno stosować się u wszystkich chorych z PChN, u których stężenie hemoglobiny utrzymuje się < 11 g/dl (docelowo 11-12 g/dl).

3) Zwalczanie czynników ryzyka:

- a. Otyłość - chorym z PChN zaleca się normalizację masy ciała (BMI <25);
- b. Palenie tytoniu;

4) Spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek:

- a. Sartany i inhibitory ACE (Inhibitory konwertazy angiotensyny) - leki hamujące układ RAA odgrywają największą rolę w terapii chorych z PChN. Opóźniają uszkodzenie nerek znacznie efektywniej niż inne leki hipotensyjne, ograniczając niekorzystne działanie peptydów angiotensynowych i aldosteronu (m.in. działanie mitogenne, prozapalne i profibrotyczne) oraz wpływając na hemodynamikę wewnątrznerkową (obniżają ciśnienie wewnątrzskłębuszkowe). Skuteczność inhibitorów ACE i sartanów wykazano u chorych z cukrzycową chorobą nerek i z innymi neuropatiami. Leki te opóźniają utratę resztkowej czynności nerek również u pacjentów hemodializowanych oraz leczonych dializą otrzewnową. Wpływają korzystnie na skuteczność dializy, czas przeżycia dializowanych i jakość życia.
- b. Modyfikacja stylu życia - zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia soli.
- c. Antagoniści wapnia - u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaleca się leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem), ponieważ nie powodują niekorzystnych zmian hemodynamiki nerkowej i wzrostu ciśnienia wewnątrzskłębuszkowego.
- d. Leki hipolipemizujące - leczenie zaburzeń metabolicznych, szczególnie gospodarki lipidowej w PChN odbywa się poprzez podanie statyn, które nie tylko obniżają stężenie cholesterolu ale także wykazują działanie pleiotropowe. Leki te, blokując proces prenylacji białek, hamują migrację i proliferację komórek, ograniczając procesy zapalne oraz stres oksydacyjny, nasilają syntezę tlenu azotu, a także działają przeciwzakrzepowo. Pomimo obiecujących badań pilotażowych nie udowodniono jednak nefroprotekcijnego potencjału tej grupy leków. Nie ma więc wskazań do rutynowego stosowania statyn u wszystkich chorych z PChN.¹⁰
- e. Najnowsze badania kliniczne, w tym DAPA-CKD, oraz wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej, w tym cukrzycowej chorobie nerek wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 w spowalnianiu progresji PChN. Zgodnie z opinią prof. Stompóra, **wprowadzenie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 do terapii PChN stanowi przełom w dziedzinie nefrologii**, ponieważ **od czasu udowodnienia nefroprotekcijnego działania blokady osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) poprzez zastosowanie ACEI i ARB na polu nefroprotekcji nie wydarzyło się nic istotnego.**⁶⁵

Leczenie żywieniowe PChN

Głównym celem leczenia żywieniowego jest zapewnienie dostatecznej podaży energii - u dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek i prawidłową masą ciała dziennie 35 kcal/kg mc. (30-35 kcal/kg mc. u osób >60 lat) - 50-60% z węglowodanów, ≤30% z tłuszczów (w tym

zwierzęcych $\leq 1/3$). Zalecane dzienne spożycie białka zależy od GFR (ml/min/1,73 m²): >60 → 0,8-1,0 g/kg mc.; 25-60 → 0,8 g/kg mc.; <25 → 0,6 g/kg mc.; w 2/3 białko zwierzęce). W przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego wskazane jest ograniczenie spożycia sodu do 1,5-2,3 g/d (50-100 mmol/d). Chorym z niewydolnością nerek nie zaleca się dostępnych na rynku soli „ubogosodowych”, ponieważ sól jest w nich zastąpiony potasem i spożywanie takich preparatów wiązałoby się z ryzykiem wystąpienia groźnej dla życia hiperkaliemii. Zwykle nie trzeba ograniczać spożycia potasu u chorych z GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², jeśli nie występuje u nich hipoadosteronizm hiporeninowy i nie przyjmują leków zwiększających ryzyko hiperkaliemii (inhibitory ACEI, ARB, inhibitory reniny, diuretyki oszczędzające potas, preparaty potasu). Dzielne spożycie fosforu należy ograniczyć do 800-1000 mg, jeśli stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy lub stężenie PTH przekroczy górną granicę przedziału zakresu prawidłowego. U chorych nieleczonych dializami nie ma potrzeby rutynowej suplementacji żadnej z witamin.⁹

Niedożywienie białkowo-kaloryczne, które rozwija się u części chorych - głównie z powodu nadmiernego ograniczenia zawartości białka w diecie i jej kaloryczności (często też z powodu nudności i wymiotów lub chorób współistniejących) - ustępuje zwykle po rozpoczęciu dializ oraz leczenia żywieniowego. Takie niedożywienie z towarzyszącym nasileniem reakcji zapalnej i przyspieszonym rozwojem miażdżycy (tzw. zespół MIA [*malnutrition-inflammation-atherosclerosis*]) występuje najczęściej u chorych w stadium G5, zwykle leczonych dializami, i wiąże się z dużą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.⁹

Leczenie farmakologiczne PChN

1. **Leczenie zmniejszające białkomocz:** cel - białkomocz <1 g/d, optymalnie <0,3 g/d. Zasadnicze znaczenie ma leczenie ukierunkowane na przyczynę białkomoczu (glomerulopatia pierwotna lub wtórna). W każdym przypadku, jeśli nie ma przeciwwskazań, stosuj ACEI lub ARB, także u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U osób z prawidłowym GFR leki te należy stosować w dawkach umiarkowanych i dużych, jeżeli są dobrze tolerowane. Zachowaj ostrożność → rozpoczynaj od małych dawek, często kontrolując stężenie kreatyniny i potasu w surowicy.
2. **Leczenie nadciśnienia tętniczego**
3. **Leczenie hiperlipidemii:** celem jest zmniejszenie ryzyka sercowo naczyniowego
4. **Bilans wodno-elektrolitowy:** należy intensywnie leczyć choroby prowadzące do odwodnienia i spadku efektywnej objętości krwi krążącej i uważać na przedawkowanie diuretyków. Chory powinien oddawać 1,5-2 l moczu na dobę. Zaleca się ograniczenie spożycia sodu do <2 g/d (<5 g chlorku sodu), jeżeli nie ma dodatkowej utraty sodu.
5. **Zwalczanie kwasicy:** zmniejszenie kwasicy uzyskuje się przez ograniczenie podaży białka w diecie do ilości zalecanych i stosowanie p.o. wodorowęglanu sodu.
6. **Leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadczynności przytarczyc:** Decyzje dotyczące leczenia podejmuje się na podstawie obserwowanych zmian stężeń wapnia, fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy oraz PTH, biorąc pod uwagę wszystkie parametry łącznie, a nie na podstawie pojedynczego oznaczenia.

7. **Leczenie niedokrwistości:** celem leczenia jest uzyskanie stężenia Hb w przedziale 10-11,5 g/dl (hematokryt [Ht] 30-36%).⁹

Leczenie nerkozastępcze PChN

Przygotowanie do leczenia nerkozastępczego: leczenie należy rozpocząć, gdy GFR 15-20 ml/min/1,73 m² (stadium G5). W każdym przypadku należy rozważyć możliwość przeszczepienia nerki od żywego dawcy (osoby spokrewnionej), jako metody pierwszego wyboru, bez wcześniejszego leczenia dializami. W przypadku leczenia hemodializami przygotowanie polega na odpowiednio wczesnym wytworzeniu dostępu naczyniowego (najlepiej przetoki tętniczo-żylniej na kończynie górnej), a u osób kwalifikowanych do dializ otrzewnowych - na wszczępieniu cewnika do jamy otrzewnej.⁹

Metody:

- 1) hemodializa: wykonywana zwykle 3 × tydz., trwa 4-5 h. W przypadku udzielania pomocy lekarskiej lub hospitalizacji pacjenta leczonego hemodializami zawsze należy się skontaktować z ośrodkiem, w którym wykonywane są hemodializy, w celu uzyskania istotnych informacji o pacjencie (np. o przewlekłym zakażeniu wirusami hepatotropowymi) oraz instrukcji co do dalszego leczenia. Naczynia kończyny z przetoką naczyniową można nakłuwać tylko w trakcie hemodializy lub w sytuacjach ratowania życia. Nie powinno się mierzyć ciśnienia tętniczego na kończynie z przetoką.
- 2) dializa otrzewnowa: najczęściej stosowaną techniką jest ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa. Chory pozostaje w domu i samodzielnie lub z pomocą przeszkolonej bliskiej osoby wymienia kilkakrotnie w ciągu doby płyn dializacyjny w jamie otrzewnej. Stosunkowo częstym powikłaniem jest zapalenie otrzewnej, którego pierwszym objawem zwykle jest mętny płyn dializacyjny wypływający z jamy otrzewnej, a klinicznie ból brzucha, nudności i wymioty oraz objawy otrzewnowe.
- 3) przeszczepienie nerki: jest to pod każdym względem najlepsza metoda leczenia nerkozastępczego.

Wskazania:

Leczenie nerkozastępcze powinno się rozpocząć, zanim rozwiną się objawy mocznicy i powikłania narządowe (zwykle, gdy GFR 9-14 ml/min/1,73 m²). Wg wytycznych KDIGO 2012 wskazania do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego to: podmiotowe i przedmiotowe objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdzia, mocznicowa skaza krwotoczna, encefalopatia lub neuropatia mocznicowa, przewlekłe nudności i wymioty), niepoddające się kontroli przewodnienie lub nadciśnienie tętnicze, lub rozwijające się niedożywienie białkowo-kaloryczne. U większości chorych problemy te pojawiają się, gdy GFR wynosi 5-10 ml/min/1,73 m². W niektórych przypadkach leczenie dializami rozpoczyna się wcześniej ze względu na wskazania kliniczne, takie jak niewydolność serca z niepoddającym się kontroli przewodnieniem lub niedożywieniem.⁹

Przeciwwskazania: rozszkana choroba nowotworowa, ciężki zespół otępienny lub inne nieodwracalne zaburzenia psychiczne uniemożliwiające przestrzeganie wymogów związanych z leczeniem nerkozastępczym.⁹

2.1.7.1 Podsumowanie

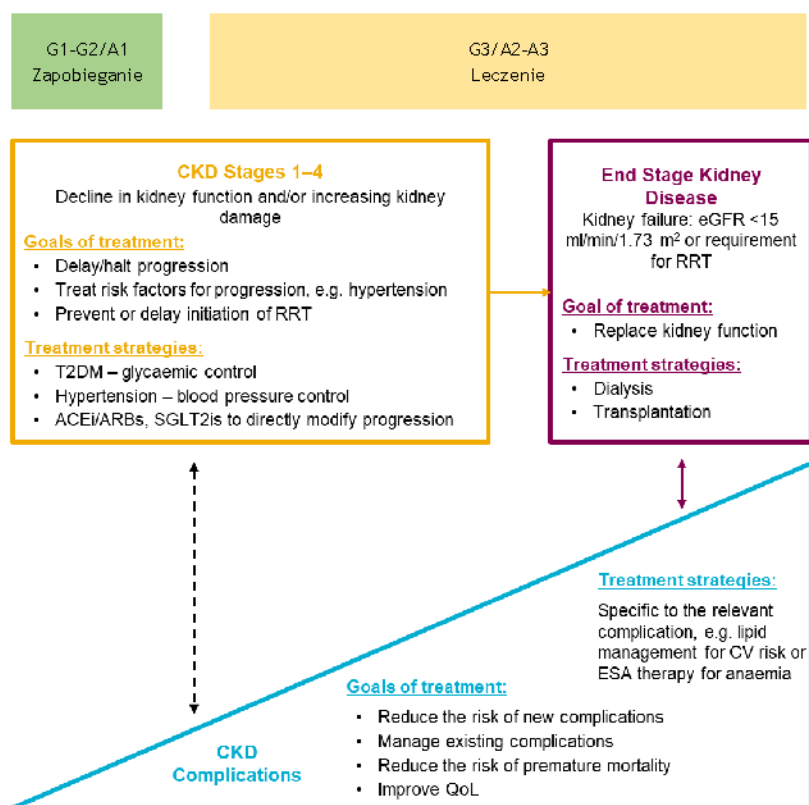
PChN to bardzo złożony obszar chorobowy obejmujący wiele przyczyn chorób, chorób współistniejących i powikłań. T2DM, nadciśnienie i problemy sercowo-naczyniowe, takie jak niewydolność serca, często współwystępują z PChN, jako konsekwencja lub przyczyna PChN.

Ogólnym celem leczenia pacjentów z PChN jest spowolnienie progresji choroby nerek, zminimalizowanie powikłań i zapobieganie lub opóźnianie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.

Aktualnie dostępne metody leczenia koncentruje się na zarządzaniu czynnikami ryzyka i opóźnianiu progresji choroby nerek, jednak pomimo zastosowania leczenia często dochodzi do pogorszenia ich funkcji.

Schematyczne podejście do etapów leczenia PChN przedstawiono poniżej.

Rys. 21. Schematyczna ścieżka leczenia pacjentów z PChN.



2.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą (KDIGO 2021⁶⁷, KDIGO 2020⁶⁸, ERA/EDTA 2019⁶⁹, ASN 2020⁷⁰, AHA 2020⁷¹, UKKA 2021⁷², NICE 2021⁸⁰), na podstawie opublikowanych wcześniej badań EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i CREDESCENCE (patrz rozdz. 2.2.1.1). W momencie publikacji większości wytycznych badanie DAPA-CKD² nie było jeszcze opublikowane pełnotekstowo, jednak najnowsze wytyczne UKKA 2021⁷² zawierają już dowody z badania klinicznego DAPA-CKD, a tym samym **osobną rekomendację dla chorych z PChN bez cukrzycy**.

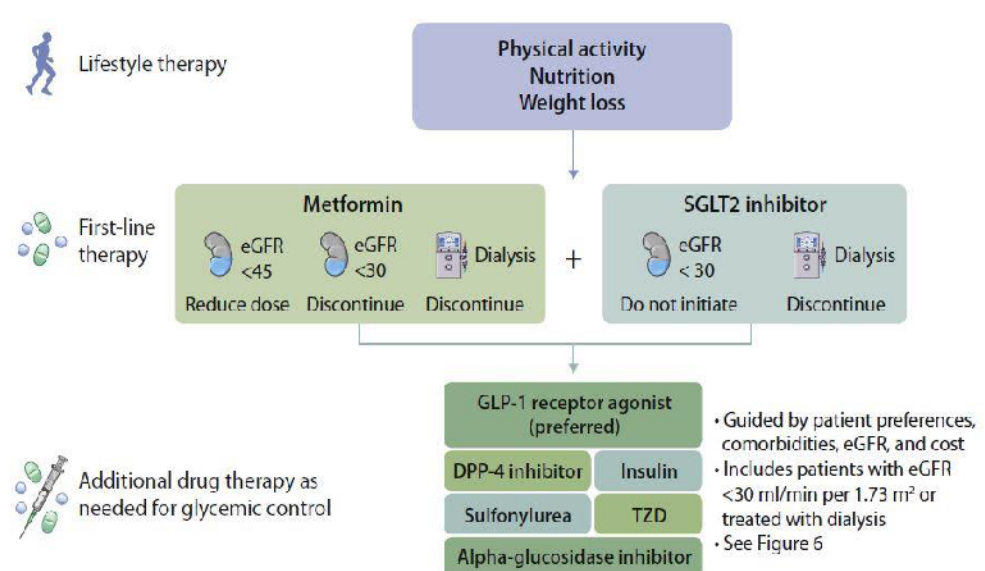
Odnaleziono także opinię członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2019 roku, zgodnie z którą w leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN rekomendowane są m.in. inhibitory SGLT-2.⁷³

W poniższej tabeli przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.

Rekomendacja dotycząca stosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek jest w przygotowaniu - planowana data publikacji to 09.03.2022 r. Obecnie do konsultacji trafił projekt rekomendacji, zgodnie z którym dapagliflozyna będzie zalecana u dorosłych chorych z PChN, eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz ACR ≥22,6 mg/mmol lub ACR ≥3 mg/mmol i współistniejącą cukrzycą typu 2, jako terapia dodana do ACEI/ARB, jeśli nie występują przeciwwskazania/nietolerancja tych terapii.⁶⁶

Tab. 26. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
Wytyczne zagraniczne	
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) Diabetes 2021 ⁶⁷	Pacjenci z nadciśnieniem, cukrzycą, chorobą sercowo-naczyniową lub innymi chorobami współistniejącymi/czynnikami ryzyka powinni być badani przesiewowo pod kątem przewlekłej choroby nerek - ocena eGFR i UACR. Inhibitory SGLT-2 w połączeniu z metforminą są rekomendowane w I linii leczenia cukrzycy typu 2, korzyści mogą być obserwowane również u chorych z PChN bez cukrzycy typu 2 - leczenie powinno być rozpoczynane u chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² i może być kontynuowane u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² do momentu rozpoczęcia dializoterapii.
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) Diabetes 2020 ⁶⁸	Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN Chorzy z cukrzycą i PChN powinni być leczeni kompleksową strategią zmniejszania ryzyka progresji choroby nerek i chorób układu krążenia. Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz dostosowywanie tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana [1B]. Zaleca się doradzanie chorym na cukrzycę i PChN, którzy używają tytoniu, aby zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D]. Monitorowanie glikemii i cele leczenia u pacjentów z cukrzycą i PChN Do monitorowania kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i PChN zaleca się

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>stosowanie hemoglobiny A1c (HbA1c) [1C]. Zaleca się zindywidualizowaną wartość docelową HbA1c w zakresie od <6,5% do <8,0% u pacjentów z cukrzycą i PChN nieleczonych dializami [1C].</p> <p>Interwencje dotyczące stylu życia u pacjentów z cukrzycą i PChN Chorzy na cukrzycę i PChN powinni stosować zindywidualizowaną dietę bogatą w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, błonnik, rośliny strączkowe, białka roślinne, tłuszcze nienasycone i orzechy; i ograniczoną w zakresie przetworzonych mięs, rafinowanych węglowodanów i słodzonych napojów. Sugeruje się utrzymanie spożycia białka na poziomie 0,8 g białka/kg (wagi)/dzień dla osób z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek nieleczonych dializami [2C].</p> <p>Sugeruje się, aby u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek [2C] spożycie sodu wynosiło <2 g sodu dziennie (lub <90 mmol sodu dziennie lub <5 g chlorku sodu dziennie).</p> <p>Pacjentom z cukrzycą i PChN zaleca się podejmowanie aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności przez skumulowany czas co najmniej 150 minut tygodniowo lub w stopniu zgodnym z ich tolerancją sercowo-naczyniową i fizyczną [1D].</p> <p>Terapie przeciwhiperlikemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i) oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w razie potrzeby w celu kontroli glikemii.</p> <p>Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min na 1,73 m² metforminą [1B].</p> <p>Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min na 1,73 m² za pomocą SGLT2i [1A].</p> <p>U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i SGLT2i lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B].</p> <p>Podejścia do postępowania z chorymi na cukrzycę i PChN Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanego programu edukacyjnego do samodzielnego leczenia w opiece nad osobami z cukrzycą i PChN [1C].</p> <p>Sugeruje się, aby decydenci instytucjonalni wdrożyli zespołową, zintegrowaną opiekę skoncentrowaną na ocenie ryzyka i wzmocnieniu pozycji pacjentów, aby zapewnić kompleksową opiekę chorym na cukrzycę i PChN [2B].</p> 

Organizacja, rok	Treść wytycznych
<p><i>European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA) 2019⁶⁹</i></p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria lub makroalbuminuria):</p> <ul style="list-style-type: none"> • z HbA1c >7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) - w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcynym; • z HbA1c <7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥1 leków (z wyjątkiem metforminy) na inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i oprotekcynym.
<p><i>American Society of Nephrology (ASN) 2020⁷⁰</i></p>	<p>U chorych z cukrzycową chorobą nerek (UACR ≥300 mg/g lub UACR30-299 mg/g) zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory SGLT-2 u chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m², dodatkowo należy rozważyć dołączenie agonisty receptora GLP-1 w przypadku braku kontroli ryzyka metabolicznego; • agoniści receptora GLP-1 u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m². <p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca należy zastosować inhibitor SGLT-2.</p> <p>U chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia należy zastosować GLP-1 RA (preferowany w przypadku zespołu metabolicznego) lub inhibitor SGLT-2.</p> <p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób metabolicznych w pierwszej kolejności należy rozważyć agonistę receptora GLP-1, dodatkowo inhibitor SGLT-2 jako terapia dodana.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² (u tych chorych preferowane są GLP-1 RA, zwłaszcza dulaglutyd).</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>Diabetic kidney disease</p> <p>Decision: UACR ≥ 300 mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes eGFR ≥ 30: SGLT2i first. Add-on GLP-1 RA* Yes eGFR < 30: GLP-1 RA No: High risk of HHF <p>TIMI risk score for heart failure in diabetes</p> <p>Points:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior heart failure: 2 • Atrial fibrillation: 1 • Coronary artery disease: 1 • eGFR < 60 ml/min/1.73m²: 1 • UACR > 300 mg/g: 2 • UACR 30-300 mg/g: 1 <p>Score ≥ 2: high risk of HHF</p> <p>Decision: High risk of HHF</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: SGLT2i No: ASCVD or high risk <p>Decision: ASCVD or high risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: GLP-1 RA** or SGLT2i No: UACR 30-299 mg/g <p>Decision: UACR 30-299 mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes eGFR ≥ 30: SGLT2i is preferred. GLP-1 RA as alternative or add-on*** Yes eGFR < 30: GLP-1 RA No: Metabolic risks <p>Decision: Metabolic risks</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: GLP-1 RA is preferred. SGLT2i as add-on No: SGLT2i and GLP-1 RA not recommended <p>*Add-on GLP-1 RA for uncontrolled metabolic risks **GLP-1 RA is preferred with coexisting uncontrolled metabolic risks ***As an alternative if SGLT2i is contraindicated and as an add-on for uncontrolled metabolic risks</p>
<p>American Heart Association (AHA) 2020⁷¹</p>	<p>Wytyczne wysoce wspierają rozważania na temat zastosowania inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi u chorych z cukrzycą typu 2 oraz stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową/PChN lub z czynnikami ryzyka dla tych chorób.</p> <p>Wytyczne podkreślają znaczenie włączenia multidyscyplinarnego modelu opieki łączącego kardiologów, nefrologów, endokrynologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Zalecany indywidualny wybór leku, przy czym inhibitory SGLT-2 zalecane są we wcześniejszych stadiach PChN (eGFR >30 ml/min/1,73 m²).</p>
<p>UK Kidney Association (UKKA) 2021⁷²</p>	<p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są w leczeniu chorych z eGFR ≥25 ml/min/1,73 m² bez cukrzycy typu 2 oraz:</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
<p>(powstało w wyniku połączenia <i>British Renal Society</i> i <i>the Renal Association</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [stopień 1A]; • UACR ≥ 25 mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych terapia immunologiczną [stopień 1B]. <p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są w leczeniu chorych z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² z cukrzycą typu 2 oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UACR ≥ 25 mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej lub z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [kat. 1A]; • UACR ≥ 25 mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe [kat. 1B]; • sugerowane jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i UACR < 25 mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony. <p>Inhibitory SGLT-2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa. W przypadku ryzyka wystąpienia lub wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, należy zaprzestać podawania inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 należy podawać w połączeniu z antagonistą układu renina-angiotensyna (ARB lub ACE), jeśli nie ma przeciwwskazań lub nietolerancji, dozwolone jest także połączenie z MRA, jeśli wskazane.</p> <p>Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.</p>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) 2021⁸⁰</p>	<p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, jako terapia dodana do ACEI/ARB (w maksymalnej tolerowanej dawce), jeśli ACR > 30 mg/mmol i spełnione zostaną kryteria dla poszczególnych leków zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (m.in. odnośnie eGFR). Należy również rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 u chorych spełniających powyższe warunki z ACR 3-30 mg/mmol.</p>
<p>Opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego 73</p>	<p>W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach dotyczących ich stosowania przy zmniejszonym GFR.</p>

1 - zalecane, 2 - sugerowane; A - wysoka, B - umiarkowana, C - niska, D - bardzo niska.

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego obejmują m.in. leczenie niedokrwistości nerkopochodnej, postępowanie w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej

u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, leczenie powikłań mineralnych i kostnych.^{74,75} Ostatnie opublikowane stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczyło leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek oraz stosowania diet niskobiałkowych i ketoanalogów aminokwasów.^{76,77} Polskie Towarzystwo Nefrologiczne odwołuje się do następujących wytycznych europejskich i światowych:

- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO);
- *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association* (ERA/EDTA);
- *European Renal Best Practice* (ERBP);
- *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI).

Wytyczne *European Renal Best Practice* dotyczące PChN obejmują leczenie chorych z współistniejącą cukrzycą oraz leczenie starszych chorych z PChN.⁷⁸

Wytyczne *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* obejmują postępowanie z chorym z PChN w przypadku m.in. ostrego uszkodzenia nerek (AKI), niedokrwistości, choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy i kłębuszkowego zapalenia nerek.⁷⁹

Z uwagi na zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest aktualnych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia (w tym farmakologicznego) wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) w 2012 roku.³

Odnaleziono także następujące ogólne wytyczne dotyczące leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2021 roku (aktualizacja 24 listopada 2021);
- *American Collage of Physicians* (ACP) z 2013 roku;
- *American Academy of Family Physicians* z 2012 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione wytyczne dotyczące ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek. W wytycznych dotyczących ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-CKD.

Tab. 27. Przegląd interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek ogółem wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) 2012 ^{3,4}	<p>Zapobieganie progresji PChN</p> <p>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA</p> <p>1. Należy określić indywidualne cele w zakresie ciśnienia tętniczego oraz dobrać leki, uwzględniając wiek, współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i inne, ryzyko progresji PChN, obecność retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopień tolerancji stosowanego leczenia</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwnadciśnieniowego.</p> <p>2. Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje hipotensja ortostatyczna.</p> <p>3. Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo oraz zwracać uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków.</p> <p>4. U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem <30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim stale wynosi >140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe stale wynosi >90 mm Hg, zalecamy stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. [1B]</p> <p>5. U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim stale wynosi >130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe stale wynosi >80 mm Hg, sugerujemy stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg. [2D]</p> <p>6. U dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30-300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu - p. tab. 7) sugerujemy stosowanie ARB lub ACEI. [2D]</p> <p>7. U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem >300 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego), zalecamy stosowanie ARB lub ACEI. [1B]</p> <p>8. Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać kojarzenie ACEI i ARB w celu zapobiegania progresji PChN.</p> <p>Ryzyko ostrego uszkodzenia nerek</p> <p>1. Zalecamy, aby wszystkich chorych na PChN traktować jako obciążonych zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek. [1A]</p> <p>2. W przypadku chorych na PChN należy się stosować do zaleceń KDIGO dotyczących postępowania u osób obciążonych ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek w trakcie dodatkowej choroby lub poddawanych badaniom i procedurom związanym ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek.</p> <p>Spożycie białka</p> <p>1. Sugerujemy, aby u dorosłych chorych z cukrzycą [2C] lub bez cukrzycy [2B], z GFR <30 (kategorie G4 i G5) zmniejszyć podaż białka do 0,8 g/kg mc./d, zapewniając odpowiednią edukację.</p> <p>2. Sugerujemy, aby unikać dużej podaży białka (>1,3 g/kg mc./d) u dorosłych chorych na PChN z dużym ryzykiem progresji. [2C]</p> <p>Kontrola glikemii</p> <p>1. Zalecamy, aby odsetek hemoglobiny A1c (HbA1c) wynosił około 7,0% (53 mmol/mol), w celu zapobiegania lub spowalniania progresji powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej. [1A]</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Zalecamy, aby u pacjentów zagrożonych występowaniem hipoglikemii nie dążyć do uzyskania HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol). [1B]</p> <p>3. Sugerujemy, aby u osób z chorobami współistniejącymi lub z ograniczonym oczekiwanym czasem przeżycia i ryzykiem hipoglikemii docelowy odsetek HbA1c wynosił >7,0% (>53 mmol/mol). [2C]</p> <p>4. U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkowej strategii leczenia, obejmującej kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEI lub ARB, statyn i leków przeciwplatekcyjnych, jeśli istnieją wskazania kliniczne.</p> <p>Spożycie soli Zalecamy, aby u dorosłych dzienne spożycie soli wynosiło <90 mmol (<2 g) sodu (co odpowiada 5 g chlorku sodu), jeżeli nie ma przeciwwskazań. [1C]</p> <p>Hiperurykemia Nie ma dostatecznych danych przemawiających za stosowaniem albo przeciwko stosowaniu leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy u chorych na PChN z objawową lub bezobjawową hiperurykemią, w celu zwalniania progresji PChN.</p> <p>Styl życia Zalecamy, aby chorych na PChN zachęcać do aktywności fizycznej odpowiedniej do istniejących chorób sercowo-naczyniowych oraz dobrze tolerowanej (≥30 minut 5 razy w tygodniu), do uzyskania zdrowej masy ciała (BMI 20-25 kg/m², w zależności od charakterystyki demograficznej danego kraju) oraz do zaprzestania palenia tytoniu. [1D]</p> <p>Dodatkowe porady odnośnie do żywienia Zalecamy, aby chorzy na PChN otrzymywali fachowe porady dotyczące diety, dostosowane do zaawansowania PChN oraz uwzględniające potrzebę interwencji w zakresie spożycia soli, fosforanów, potasu oraz białka, jeżeli istnieją wskazania. [1B]</p>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 ⁸⁰	<p>Kontrola ciśnienia krwi U chorych z PChN i ACR <70 mg/mmol, należy starać się utrzymać skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 140 mm Hg (docelowy zakres 120-139 mm Hg) i rozkurczowe poniżej 90 mm Hg. U chorych z PChN i ACR ≥70 mg/mmol, należy starać się utrzymać skurczowe ciśnienie krwi poniżej 130 mmHg (docelowy zakres 120-129 mmHg) i rozkurczowe ciśnienie krwi poniżej 80 mmHg.</p> <p>Wybór leku przeciwnadciśnieniowego Należy zaferować antagonistę układu renina-angiotensyna (ARB lub ACE) (w najwyższej tolerowanej dawce) chorym z PChN, ACR >30 mg/mmol (kategoria A3) i nadciśnieniem. Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia nadciśnienia u chorych z PChN, nadciśnieniem i ACR ≤30 mg/mmol (kategoria A1 i A2). Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz • monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia tego w bezpieczny sposób. <p>U chorych z PChN należy zmierzyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l.</p> <p>Jeżeli hiperkaliemia wyklucza zastosowanie antagonistów układu renina - angiotensyna, należy przeprowadzić ocenę, badanie i leczenie innych czynników, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, i ponownie sprawdzić stężenie potasu w surowicy.</p> <p>Jednoczesne przepisywanie leków, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, nie jest przeciwwskazaniem do stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna, należy jednak pamiętać, że może być konieczne częstsze monitorowanie stężenia potasu w surowicy.</p> <p>Należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna, jeśli stężenie potasu w surowicy wzrośnie do 6,0 mmol/l lub więcej, a inne leki, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, zostały odstawione.</p> <p>Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%.</p> <p>Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1-2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%.</p> <p>Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych), • jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy. <p>Statyny</p> <p>Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatynę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto >40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie ≥ 30 ml/min/1,73 m²; w przypadku chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m², zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem.</p> <p>Doustne leki przeciwplatek i antykoagulanty</p> <p>Zależy zaoferować leki przeciwplatekowe chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia.</p> <p>Dorośli chorzy z PChN i cukrzycą (typu 1 lub 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB, jeśli ACR ≥ 3 mg/mmol.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Dorośli chorzy z PChN i cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do ACEI/ARB należy dodać inhibitor SGLT-2, jeśli ACR >30 mg/mmol (można rozważyć przy ACR 3-30 mg/mmol) i pacjent spełnienia kryteria uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (w tym odpowiednie progi eGFR).
<i>American Collage of Physicians 2013</i> ⁸¹	<p>ACP odradza przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku przewlekłej choroby nerek u bezobjawowych dorosłych bez czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek (stopień zaleceń: słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p>ACP odradza wykonywanie testów na obecność białka w moczu u dorosłych z cukrzycą lub bez, którzy obecnie przyjmują inhibitor konwertazy anangiotensyny lub bloker receptora angiotensyny II. (stopień zaleceń: słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p>ACP zaleca, aby klinicyści wybrali terapię farmakologiczną obejmującą albo inhibitor konwertazy angiotensyny (dane umiarkowane), albo bloker receptora angiotensyny II (dane wysokiej jakości) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek w stopniu od 1 do 3 (stopień zaleceń: silna rekomendacja).</p> <p>ACP zaleca, aby klinicyści wybierali statyterapię w celu kontrolowania podwyższonego poziomu lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1 do 3 (stopień zaleceń: silne zalecenie, dowody o umiarkowanej jakości).</p>
<i>American Academy of Family Physicians z 2012 roku</i> ⁸²	<p>Pacjenci z chorobą nerek bez cukrzycy, ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu większym niż 200 mg/g oraz chorzy na cukrzycową chorobę nerek powinni być leczeni inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II ze względu na objawowe niedociśnienie i pogorszenie czynności nerek.</p> <p>Docelowe stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 11 g/dl (110 g/l) u pacjentów otrzymujących leki stymulujące erytropoezę ze względu na ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.</p> <p>Należy unikać stosowania gadolinu u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub z ostrym uszkodzeniem nerek spowodowanym zespołem wątrobowo-nerkowym lub w okresie okołoperacyjnym po przeszczepieniu wątroby.</p>

1 - zalecane, 2 - sugerowane; A - wysoka, B - umiarkowana, C - niska, D - bardzo niska.

2.2.1.1 Ocena funkcji nerek przy stosowaniu inhibitorów SGLT-2 w cukrzycy typu 2

Inhibitory SGLT-2 początkowo były badane i zarejestrowane w leczeniu cukrzycy.^{1,83,84} W badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oceniano jednak także nerkowe punkty końcowe (patrz poniższa tabela).

Pacjenci z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek są narażeni na zwiększone ryzyko zarówno zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i progresji niewydolności nerek. Z tego względu strategię leczenia zapobiegawczego, które zmniejszają ryzyko niekorzystnych zaburzeń czynności nerek i układu krążenia, mają pierwszorzędne znaczenie. Istnieją istotne dowody naukowe potwierdzające, że stosowanie inhibitorów SGLT2 związane jest ze znaczącym działaniem nefroprotekcijnym i kardioprotekcijnym u tych pacjentów. Zostało to zademonstrowane m.in. w:

- 3 dużych randomizowanych badaniach klinicznych (EMPA-REG,^{87,88} CANVAS,^{89,90} DECLARE-TIMI 58⁹¹) dotyczących skuteczności inhibitorów SGLT2 u chorych z cukrzycą typu 2 w zakresie pierwotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i wtórnych wyników dotyczących nerek;
- metaanalizie tych 3 badań nakierowanych na wyniki sercowo-naczyniowe, stratyfikowanych pod kątem przewlekłej choroby nerek;⁸⁵
- randomizowanym badaniu klinicznym CREDENCE nakierowanym specyficznym na ocenę wyników dotyczących nerek jako pierwszorzędowy punkt końcowy i oceniającym także drugorzędowe sercowo-naczyniowe punkty końcowe;⁹²
- metaanalizie wyników 4 badań randomizowanych (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58) oceniających funkcje nerek;⁸⁶

Inhibitory SGLT2 obniżają poziom glukozy we krwi poprzez hamowanie reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych. Mają również działanie moczopędne, ponieważ indukowana glukozuria prowadzi do diurezy osmotycznej i zwiększonej ilości wydalanego moczu. Wydaje się, że inhibitor SGLT2 zmienia również metabolizm, odchodząc od wykorzystania węglowodanów do ketogenezy.¹

Stosowanie inhibitorów SGLT2 związane było z poprawą w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także znaczącą korzyścią kliniczną w zakresie poprawy zarówno złożonych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, jak i nerkowych punktów końcowych. Korzyści dla układu sercowo-naczyniowego i nerek wydają się niezależne od obniżenia poziomu glukozy, co sugeruje inne mechanizmy ochrony narządów, takie jak obniżenie ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego i hiperfiltracja pojedynczego nefronu prowadzące do zachowania czynności nerek.⁸⁸

Z powodu obserwowanych korzystnych wyników klinicznych inhibitory SGLT2 są rekomendowane w wytycznych klinicznych KDIGO dotyczących leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².⁶⁸

Tab. 28. Sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe w badaniach dla inhibitorów SGLT-2 w cukrzycy typu 2.⁶⁸

	EMPA-REG ^{87,88}	CANVAS ^{89,90}	DECLARE-TIMI 58 ⁹¹	CREDENCE ⁹²
Interwencja	Empagliflozyna 10 i 25 mg/d	Kanagliflozyna 100 i 300 mg/d	Dapagliflozyna 10 mg/d	Kanagliflozyna 100 mg/d
N	7 020	10 142	17 160	4 401
N (%) z chorobą CV	7 020 (100%)	6 656 (66%)	6 974 (41%)	2 220 (50%)
Kryteria włączenia w zakresie eGFR	≥ 30 ml/min/1,73 m ²	≥ 30 ml/min/1,73 m ²	CrCl ≥ 60 ml/min, 45% eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²	30-90 ml/min/1,73 m ² ACR 300-5000 mg/g
Średnia eGFR na początku	74	76	85	56

	EMPA-REG ^{87,88}	CANVAS ^{89,90}	DECLARE-TIMI 58 ⁹¹	CREDESCENCE ⁹²
badania, ml/min/1,73m ²				
N (%) z eGFR <60	1 819 (26%)	2 039 (20%)	1 265 (7,4%)	2 592 (59%)
ACR	Brak kryteriów włączenia. ACR <30 mg/g (3 mg/mmol) u 60%; 30-300 mg/g (3-30 mg/mmol) u 30%; >300 mg/g (30 mg/mmol) u 10%	Brak kryteriów włączenia. Mediana ACR 12,3 mg/g (1,23 mg/mmol)	Brak kryteriów włączenia.	Kryteria: ACR >300-5000 mg/g (30-500 mg/mmol); mediana ACR 927 mg/g (92,7 mg/mmol)
Okres obserwacji, mediana, lata	3,1	2,4	4,2	2,6
Pierwszorzędowy punkt końcowy	MACE	MACE	- MACE - zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	- schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie CrCL, zgon z przyczyn nerkowych lub CV
Wyniki sercowo-naczyniowe	MACE: HR=0,86 [95%CI: 0,74; 0,99] hospitalizacja z powodu HF: HR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,85]	MACE: HR=0,86 [95%CI: 0,75; 0,97] hospitalizacja z powodu HF: HR=0,67 [95%CI: 0,52; 0,87]	MACE: HF=0,93 [95%CI: 0,84; 1,03] zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF: HR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95]	Zgon z przyczyn CV, MI, udar: HR=0,80 [95%CI: 0,67; 0,95] hospitalizacja z powodu HF: HR=0,61 [95%CI: 0,47; 0,80]
Nerkowe punkty końcowe	Rozwój lub pogorszenie nefropatii (progresja do znacznie zwiększonej albuminurii, podwojenie SCr, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z przyczyn nerkowych), rozwój albuminurii	Złożony punkt końcowy: podwojenie SCr, ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych	Złożony punkt końcowy: ≥40% spadek eGFR do <60 ml/min/1,73 m ² , ESKD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	Złożony punkt końcowy: ESKD, podwojenie SCr lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV
Wyniki nerkowe	Rozwój lub pogorszenie nefropatii: HR=0,61 [95%CI: 0,53; 0,70] rozwój albuminuria: NS	Złożony punkt końcowy: HR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,84]	Złożony punkt końcowy: HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87]	Złożony punkt końcowy: HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,82]

CrCl - klirens kreatyniny; SCr - stężenie kreatyniny w osoczu; MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); HF - niewydolność serca; ESKD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage kidney disease*).

Nerkowe punkty końcowe oceniane w badaniach

W badaniu EMPA-REG^{87,88} (empagliflozyna vs. placebo) oceniano predefiniowany nerkowy punkt końcowy złożony z wystąpienia lub pogorszenia nefropatii, definiowanej jako progresja do znacznego zwiększenia albuminurii (ACR>300 mg/g [30 mg/mmol]), podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, z towarzyszącym eGFR ≤45 ml/min/1,73 m², rozpoczęcie terapii nerkozastępczej lub zgon z przyczyn nerkowych. Stosowanie empagliflozyny związane było z poprawą wyników klinicznych w zakresie tego złożonego punktu końcowego (12,7% vs 18,8%; HR=0,61 [95%CI: 0,53; 0,70]).⁶⁸

W badaniu CANVAS^{89,90} (kanagliflozyna vs placebo) stosowanie kanagliflozyny związane było z 27% redukcją wystąpienia progresji albuminurii (HR=0,73 [95%CI: 0,67; 0,79] i 40% redukcją ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (40% zmniejszenie eGFR, rozpoczęcie nerkowej terapii zastępczej lub zgon z przyczyn nerkowych: HR=0,60 [95%CI: 0,47; 0,77]). Nerkowy punkt końcowy złożony z podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) lub zgonu z przyczyn nerkowych wystąpił u 1,5 w porównaniu z 2,8 na 1000 pacjento-lat odpowiednio w grupach otrzymujących kanagliflozynę i placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,33; 0,84]). Obserwowano również zmniejszenie albuminurii i osłabienie spadku eGFR u chorych przyjmujących kanagliflozynę.

W badaniu DECLARE-TIMI 58⁹¹ (dapagliflozyna vs. placebo) obserwowano redukcję o 24% ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (≥40% redukcja eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych: HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87]) oraz redukcję o 47% kolejnego złożonego nerkowego punktu końcowego (≥40% redukcja eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych: HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66]).

2.2.1.2 Inhibitory SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Cukrzyca jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek, która prowadzi do prawie połowy wszystkich przypadków niewydolności nerek wymagającej terapii zastępczej. Główną przyczyną zgonów wśród chorych na cukrzycę i PChN jest choroba sercowo-naczyniowa. Inhibitory SGLT2 zostały opracowane w celu obniżenia poziomu glukozy we krwi poprzez hamowanie reabsorpcji glukozy w kanaliku proksymalnym. W badaniach klinicznych mających na celu wykazanie bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT2 w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych w cukrzycy typu 2, konsekwentnie wykazano zmniejszenie ryzyka drugorzędowych nerkowych punktów końcowych. W badaniach tych (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) ocena funkcji nerek była jednak jedynie drugorzędowym punktem końcowym, a nie głównym celem.

Badanie CREDENCE⁹² było pierwszym badaniem randomizowanym, którego celem była ocena stosowania inhibitorów SGLT2 w zakresie punktów końcowych istotnych w chorobach

nerek. Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 (HbA1c 6,5-12%) i przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną jako eGFR 30-90 ml/min/1,73 m² z albuminurią (ACR 300-5000 mg/g [30-500 mg/mmol]), którzy otrzymywali standardowe leczenie, w tym maksymalną tolerowaną dawkę ACEI lub ARB. Choroby sercowo-naczyniowe rozpoznano u 50% chorych włączonych do badania. Chorych randomizowano do grup kanagliflozyny 100 mg i placebo. Okres obserwacji wynosił 2,6 roku. Pierwszorzędowy nerkowy punkt końcowy został zdefiniowany jako schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESKD), podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. W badaniu wykazano 30% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego związane ze stosowaniem kanagliflozyny (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,82], p<0,05). Wykazano także istotną statystycznie różnicę na korzyść kanagliflozyny w zakresie drugorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego dializę, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych (HR=0,72 [95%CI: 0,54; 0,97]). Nie obserwowano heterogeniczności korzyści terapeutycznych w zależności od EGFR lub ACR.

Badanie DAPA-CKD² było kolejnym badaniem oceniającym stosowanie inhibitora SGLT-2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą lub bez, nakierowanym na nerkowe punkty końcowe. W badaniu randomizowano 4 304 pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200 mg/g (20 mg/mmol) do grup dapagliflozyny (10 mg/dobę) i placebo. W badaniu wykazano m.in. 39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (≥50% zmniejszenie EGFR, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych: HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], p<0,001) oraz 36% redukcję ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82]). Wyniki badania wskazały, że zmniejszenie ryzyka wystąpienia nerkowych punktów końcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest niezależne od współwystępowania cukrzycy.

Badanie to nie zostało jeszcze opublikowane w momencie tworzenia wytycznych KDIGO 2020, i z tego powodu wytyczne te bazują m.in. na badaniach EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i CREDENCE. Planowana jest jednak aktualizacja wytycznych.⁶⁸ Z uwagi na najnowsze doniesienia naukowe, w tym z badań DAPA-CKD² i EMPA-KIDNEY,⁹³ stosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorób nerek było tematem szczególnego zainteresowania *The Renal Association*, czego efektem są najnowsze wytyczne UKKA 2021, rekomendujące stosowanie inhibitorów SGLT-2 u chorych z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy.⁷²

Podsumowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego oraz ich dawkowania zatwierdzonego przez *Food and Drug Administration* zgodnie z zaleceniami w przewlekłej chorobie nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Podsumowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego.⁶⁸

Inhibitor SGLT-2	Dawka	Kryteria włączenia do kluczowych badań randomizowanych w zakresie funkcji nerek	Dawkowanie zatwierdzone przez FDA
Kanagliflozyna	100-300 mg/d	CANVAS ^{89,90} : eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ²	Brak dostosowania dawki jeśli eGFR>60 ml/min/1,73 m ² 100 mg dziennie, jeśli eGFR 30-

Inhibitor SGLT-2	Dawka	Kryteria włączenia do kluczowych badań randomizowanych w zakresie funkcji nerek	Dawkowanie zatwierdzone przez FDA
		CREDESCENCE ⁹² : eGFR 30-90 ml/min/1,73 m ²	59 ml/min/1,73 m ² Unikać inicjacji jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m ² , przerwać leczenie w momencie rozpoczęcia dializ
Dapagliflozyna	5-10 mg/d	DECLARE-TIMI 58 ⁹¹ : CrCl ≥60 ml/min DAPA-HF ⁹⁴ : eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² DAPA-CKD ² : eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ²	Brak dostosowania dawki, jeśli eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ² Niezalecana przy eGFR <45 ml/min/1,73 m ² Przeciwwskazana przy eGFR <30 ml/min/1,73 m ²
Empagliflozyna	10-25 mg/d	EMPA-REG ^{87,88} : eGFR ≥30 ml/min/1,73 m ² EMPA-KIDNEY ⁹³ : eGFR 20-90 ml/min/1,73 m ² EMPEROR-Reduced ⁹⁵ : eGFR ≥20 ml/min/1,73 m ²	Brak dostosowania dawki, jeśli eGFR ≥45 ml/min/1,73 m ² Unikać/zaprzestać stosowania, jeśli eGFR <45 ml/min/1,73 m ²

2.3 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”,¹ w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu PChN oceniono w badaniu klinicznym DAPA-CKD.² Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego populacja z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowi 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz populacja chorych włączonych do badania DAPA-CKD, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012, największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g, tym samym wnioskowana populacja mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

2.3.1 Liczebność populacji docelowej

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek oznaczona jest kodami:

N18 - Przewlekła niewydolność nerek;

- N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 - Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 - Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;

N19 - Nieokreślona niewydolność nerek.⁵

Zgodnie z powyższymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys., z czego 27,7 tys. stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.³⁵

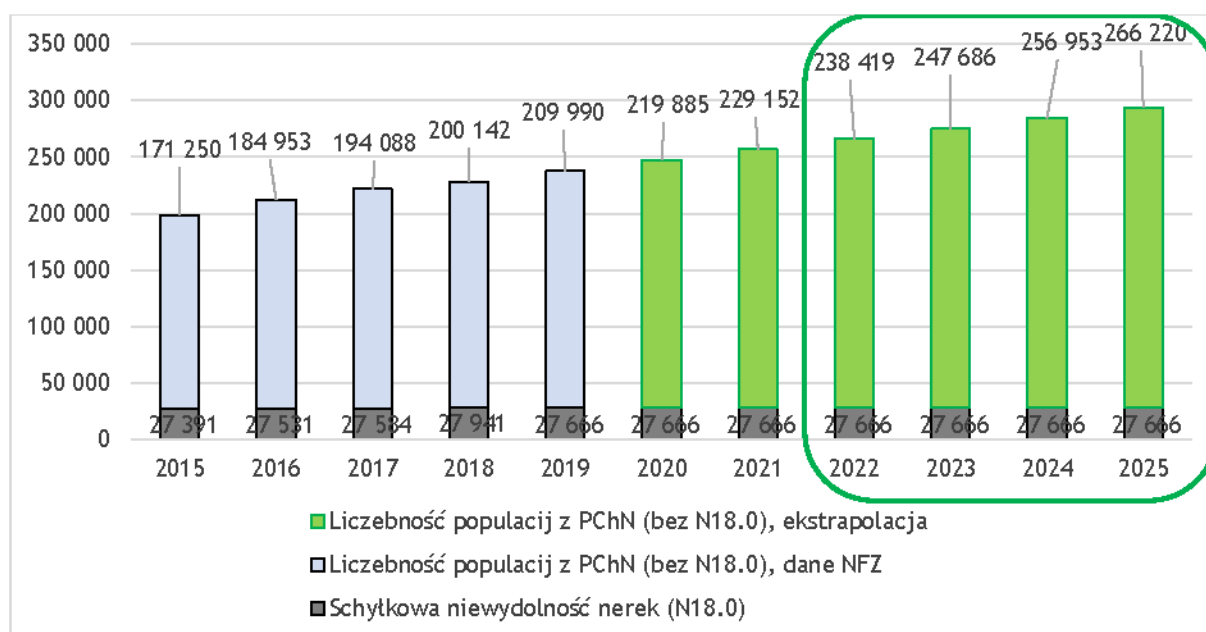
Zgodnie z ChPL, ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min.¹ W związku z tym, w niniejszych oszacowaniach pominięto chorych z N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek.

Dane dla pozostałych rozpoznań ekstrapolowano z przyjęciem liniowego trendu wzrostowego. Oszacowano, że liczba chorych z PChN, u których dapagliflozyna będzie mogła być zastosowana wyniesie 238 419, 247 686, 256 953 i 266 220 odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy.

Tab. 30. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.

PChN	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
-N18.0	171 250	184 953	194 088	200 142	209 990	219 885	229 152	238 419	247 686	256 953	266 220

Rys. 22. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.



Zgodnie z wynikami badania ankietowego, odsetek pacjentów w stadium G3-G4 wśród chorych z rozpoznaniem N18, N18.8, N18.9 i N19 (bez N18.0) wg klasyfikacji ICD-10 raportowanych przez NFZ wynosi 50%, spośród których pacjenci z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR na poziomie ≥ 200 mg/g stanowią 32,7% (obliczenia własne na podstawie badania Stengel 2019³⁹). Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] wszyscy chorzy z PChN w stadium G3-G4 są leczeni ACEI/ARB lub mają stwierdzone przeciwwskazania do tych terapii, co potwierdza charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu DAPA-CKD, gdzie 98,1% chorych stosowało ACEI lub ARB. W związku z powyższym, liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku wyniesie **ok. 40 tys. chorych**: 39 303, 40 831, 42 359 i 43 886 odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy.

Tab. 31. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczebność populacji docelowej	39 303	40 831	42 359	43 886

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) - data ostatniej aktualizacji: 10.11.2021 r.

Tab. 32. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Forxiga®, tabletki powlekane 10 mg, 30 szt., kod EAN: 05909990975884.
Kod ATC i nazwa grupy	A10BK01. Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	dapagliflozyna
Wskazanie rejestracyjne	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² ,* wskaźnikiem albumina/kreatynina

	(ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Dawkowanie	Przewlekła choroba nerek Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.
Sposób podawania	Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i: 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2.</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogenego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.</p> <p>Wydalanie glukozy z moczem indukowane przez dapagliflozynę związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała. Zahamowanie kotransportu glukozy i sodu przez dapagliflozynę związane jest również z łagodną diurezą i przemieszczającą natriurezą.</p> <p>Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>

* Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 33. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy

	<p>typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych.

3.1.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję.

3.1.3 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstępek QT.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekła choroba nerek

W badaniu skutków leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu [ang. *urine albumin creatinine ratio*, UACR] ≥ 200 i $\leq 5 000$ mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m². Ogólny profil

bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 34. Działania niepożądane dapagliflozyny w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*,b,c} zakażenia układu moczowego ^{*,b,d}	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi kroczka (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b,e} , wzmoczone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,i,k}	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia**, suchość w ustach**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^l			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz ^{*,f}	nykturia**		

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych**		
Badania laboratoryjne		zwiększony hematokryt ^e , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b , dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego ^{**} , ^b , zwiększenie stężenia mocznika we krwi**, zmniejszenie masy ciała**		

a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosily 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosily: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

i Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

j Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

k Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów,

z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi

w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup - grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5

(0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR \geq 30 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy \leq 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszał się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu DAPA-HF wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła - 7,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m² w grupie placebo.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.⁹⁶

W przypadku przewlekłej niewydolności serca proces refundacyjny nadal trwa - Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie dapagliflozyny w niewydolności serca pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego najniższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.⁹⁷

Obecnie w Polsce leczenie przewlekłej choroby nerek dapagliflozyną nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.⁹⁶

3.2.1 Warunki refundacji dla dapagliflozyny

Wnioskowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują

Tab. 35. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	

Tab. 36. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² ,* wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
------------------------------	--

* Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie jest następujące: Leczenie dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym

zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2022 roku ustalono na 3 010 PLN.⁹⁸

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD).

Tab. 37. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie.

Wariant	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dapagliflozyna nie była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek lub przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych przedstawiono poniżej.

Tab. 38. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2019 z dnia 7 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 84/2019 z dnia 11 października 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α-ketoanalog fenylalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α-ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α-hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za właściwe dalsze, znaczące obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmu capingowego, polegającego na określeniu rocznego pułapu wydatków płatnika publicznego odpowiadającego populacji ograniczonej do pacjentów przestrzegających diety i pokrycia kosztów refundacji preparatu powyżej wartości progowej przez Wnioskodawcę. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego, uznając za warunek niezbędny zmianę warunków włączenia do programu tak, aby odpowiadały one zapisom w ChPL dotyczącym poziomu eGFR (<25 ml/min) -leczenie ketoanalogami powinno być zatem stosowane u wybranych, przestrzegających diety chorych, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN). Rada akceptuje usunięcie kryterium wyłączenia pkt 4.ppkt 3.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży oraz włączeniu do programu pacjentów przestrzegających diety, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Pomimo, że dowody naukowe na skuteczność preparatu Ketosteril są bardzo ograniczone, Rada uważa, że lek może znaleźć zastosowanie u wybranych chorych z PChN. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny jednak odpowiadać zapisom zawartym w ChPL. Ponieważ obciążenie budżetu związane ze stosowaniem produktu Ketosteril może być bardzo duże, a modelowanie farmako-ekonomiczne jest obarczone bardzo dużym marginesem niepewności, między innymi ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, Rada uważa, że mechanizm RSS powinien być silny i uwzględniać powyższe ryzyka oraz znaczne ograniczenie populacji włączonej do programu.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 roku Rekomendacja nr 77/2019 z dnia 24 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen, proszek, puszka a400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak jest dowodów na skuteczność Kindergenu. Koszt terapii jest o ok. 1/5 droższy od nowszego preparatu Rena Start, którego refundację Rada zaopiniowała negatywnie w 2018 r., z powodu braku dowodów na poprawę istotnych punktów końcowych, takich jak poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp. W Polsce są dostępne leki stosowane w hiperkaliemii i hiperfosfatemii.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek. Nie odnaleziono badań, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego o identycznym składzie jak technologia oceniana. Odnaleziono jedynie badanie retrospektywne Desloovere 2014, obejmujące pacjentów pediatrycznych z hiperglikemią z powodu choroby nerek</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>otrzymujących Renastart oraz publikację Keung 2017, stanowiącą opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej. Należy mieć jednak na uwadze, że interwencja stosowana w badaniach nie jest tożsama ze składem preparatu Kindergen. Preparat Renastart w porównaniu do preparatu Kindergen zawiera dodatek długłańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP). Mając powyższe na uwadze odnalezione dowody znacząco ograniczają możliwość wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Kindergen w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>Odnalezione brytyjskie wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci i niemowląt z przewlekłą niewydolnością nerek zalecają zarówno preparat Kindergen jak i preparat Renastart bez podnoszenia kwestii preferowania któregośkolwiek z nich.</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających Kindergen, a także fakt, że w 2018 r. Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, o zbliżonym składzie do ocenianego produktu, w opinii Prezesa Agencji nie jest zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 7/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Rena Start, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Brak jest twardych dowodów na skuteczność Rena Start (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Jedyne opisane badanie zostało opublikowane jako abstrakt</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rena Start, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Rena Start, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0). W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(Desloovere 2014) i dotyczyło skuteczności Rena Startu w zwalczaniu hiperkalemii u18noworodków i dzieci od 0-3,5 roku (średnio 0,6 roku). W hiperkalemii stosuje się w Polsce żywicę jonowymienną (Resonium), która jest refundowanym produktem o udowodnionej skuteczności.</p>	<p>jeden abstrakt konferencyjny, który nie dostarcza istotnych informacji na temat skuteczności stosowania wnioskowanej technologii w przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Brak jest m.in. danych dot. poprawy odżywienia dzieci, czy też wydłużenia okresu do rozpoczęcia dializ. W odnalezionych rekomendacjach podkreśla się, że produkt ten może być stosowany jako uzupełnienie diety, jednak podstawą procesu terapeutycznego w omawianym wskazaniu jest odpowiednie postępowanie dietetyczne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną coledalciferolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (przewlekła choroba nerek), ponieważ przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach wskazań zarejestrowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów powodujących krzywicę, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i zmniejszenie odporności. Szczególne znaczenie odgrywają w profilaktyce i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, która jest czynnikiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności u tych chorych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przewlekłej chorobie nerek zalecane jest ograniczanie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany oraz suplementacja wapnia i witaminy D. Należy zauważyć, że zarejestrowane wskazania</p>	<p>-</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dostępnych w obrocie preparatów witaminy D3 obejmują m. in. profilaktykę i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap) oraz zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D (Juvit D3). Przedmiotowe wskazanie, tj. przewlekła choroba nerek, jest schorzeniem przebiegającym z niedoborem witaminy D, a więc stosowanie preparatów witaminy D3 może być finansowane w ramach wskazań rejestracyjnych.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku Rekomendacja nr 4/2016 z dnia 18 stycznia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609 oraz 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692 we wskazaniach: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 3. i 4.) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem; leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Paricalcitol jest, podobnie jak alfakalcydol (finansowany ze środków publicznych) i kalcitriol (niefinansowany ze środków publicznych), aktywnym analogiem witaminy D oddziałującym na receptory VDR. W przewlekłej chorobie nerek (PChN) leki te są podawane aby obniżyć poziom hormonu przytarczyc (PTH), który jest podwyższony u znacznego odsetka pacjentów (35% w stadium 3, 70% w stadium 4 PChN, >90% u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek). Główną przyczyną niepowodzenia terapii aktywnymi analogami witaminy D jest hiperkalcemia, do której</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt. we wskazaniu: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva. Głównymi wątpliwościami, które uniemożliwiają wydanie pozytywnej rekomendacji Prezesa, są: brak przedstawienia sposobów kwalifikacji pacjentów do terapii parykalcytolem oraz włączenie do analizy klinicznej badań obejmujących populację znacznie szerszą niż wnioskowana.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>dochodzi u 20-30% pacjentów (Cozzolino i wsp., Am J Nephrol 2015; 42:228-236). Na podstawie badań nieklinicznych przypuszczano, że niebezpieczeństwo hiperkalcemii będzie większe przy podawaniu alfakalcydolu i kalcytriolu, a mniejsze przy podawaniu paricalcitolu, albowiem ten ostatni lek miał w mniejszym stopniu pobudzać VDR w lokalizacjach innych niż przytarczyca. Wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących paricalcitol z alfakalcydołem u pacjentów dializowanych (Hansen i wsp., Kidney Int 2011; 80:841-850), oraz paricalcitol z kalcytriolem u pacjentów z 3 i 4 stopniem PChN (Coyne i wsp., Kidney Int 2014; 9:1620-1621) i u pacjentów dializowanych (Jamaluddin i wsp., Clin Exp Nephrol 2014; 18:507-514) przypuszczenia tego nie potwierdziły, niepowodzenia leczenia spowodowane hiperkalcemią były równie częste. Nadto w żadnym badaniu nie stwierdzono skuteczności terapii parikalcytolem u pacjentów, u których uprzednio terapia alfakalcydołem okazała się nieskuteczna.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku Rekomendacja nr 69/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD--10N 18)”. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W rekomendacji z 2009 roku Rada zaproponowała opracowanie takiego programu. Aktualnie brak jest dowodów wysokiej jakości, że technologia ta opóźnia rozpoczęcie dializoterapii i jest efektywna kosztowo,</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18), z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Ketosteril</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przynosząc oszczędności dla budżetu. Nie jest ona refundowana w większości krajów EFTA i nie znajduje ona poparcia ważnych krajowych ekspertów. Rada jest świadoma faktu, iż utrzymanie bardzo restrykcyjnej diety niskobiałkowej jest bardzo trudne.</p>	<p>we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym. 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 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT) 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). Wykazana przez wnioskodawcę skuteczność Ketosterilu 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. 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>wplywu na budzet moga wskazywac na niedoszacowanie populacji i kosztow platnika. W pierwszej kolejnosci na wielkosc wydatkow z budzetu platnika moze wplywac fakt, ze jest to potencjalna terapia dodana dla kazdego pacjenta z przewlekla niewydolnoscia nerek w IV lub V fazie choroby, ktory ukończył 18 rok zycia.</p> <p>Ze wzgledu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwikszajace niepewnosć oszacowan, uzytecznosć przedstawionych opracowania wnioskodawcy w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej nalezy uznać za niską.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystosci nr 89/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Rekomendacja nr 66/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundacje produktu Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schytkowa niewydolnosc nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekla niewydolnosc nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Nie jest to jedyna interwencja w tym wskazaniu, ponadto ma ona liczne i grozne dzialania niepozadane - np. tamponada serca. Interwencje te odrzuca w pelni Konsultant Krajowy.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgody na refundacje w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadajacego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbednego dla ratowania zycia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Loniten (minoxidilum), tabletki a 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg, we wskazaniach: schytkowa niewydolnosc nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekla niewydolnosc nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, przychylajac sie do stanowiska Rady Przejrzystosci, uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundacje produktu Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schytkowa niewydolnosc nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekla niewydolnosc nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętnicznym.</p> <p>W opinii Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii, we wnioskowanych wskazaniach przedmiotowa technologia medyczna nie znajduje uzasadnienia do objęcia refundacją</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		ze środków publicznych. W terapii wskazań będących przedmiotem oceny stosowanych jest szereg interwencji alternatywnych, pozbawionych licznych i poważnych działań niepożądanych, jakimi cechuje się przedmiotowa technologia.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 70/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 50/2013z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej "Hemodiafiltracja [HDF]" jako świadczenia gwarantowanego i odrębnie kontraktowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek we wskazaniu: niestabilność hemodynamiczna z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze objętościowo-zależne, amyloidoza, ciąża, pod warunkiem osiągnięcia w ciągu miesiąca objętości konwekcji krwi >20 l na sesję HDF.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pomimo dotychczas niewielkiej liczby badań naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności wskazujących na istotną kliniczną przewagę hemodiafiltracji [HDF] nad stosowaną obecnie metodą hemodializy [HD], to narastająca ilość danych wskazujących na zmniejszenie śmiertelności, poprawę parametrów adekwatności dializoterapii, poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszenie ilości zdarzeń niepożądanych w postaci powikłań ostrych i przewlekłych w trakcie stosowania HDF, a także opinie ekspertów i praktyka kliniczna w wielu krajach, pozwalają na wnioskowanie, że finansowanie HDF ze środków publicznych przyczyni się do poprawy opieki nad pacjentami z przewlekłą niewydolnością nerek. Rada, kierując się zasadą sprawiedliwego i równego dostępu pacjentów do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, proponuje</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „hemodiafiltracja (HDF)”, jako świadczenia gwarantowanego, do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej "hemodiafiltracja [HDF]" jako świadczenia gwarantowanego i odrębnie kontraktowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego, dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek we wskazaniu: niestabilność hemodynamiczna z dominującymi objawami hipotensji śróddializacyjnej, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze objętościowo-zależne, amyloidoza, ciąża, pod warunkiem osiągnięcia w ciągu miesiąca objętości konwekcji krwi >20 l na sesję HDF.</p> <p>Pomimo dotychczas niewielkiej liczby badań naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności wskazujących na istotną kliniczną przewagę hemodiafiltracji [HDF] nad stosowaną obecnie metodą hemodializy [HD], to narastająca ilość danych wskazujących na zmniejszenie śmiertelności, poprawę parametrów adekwatności dializoterapii, poprawę jakości życia pacjentów, zmniejszenie ilości zdarzeń niepożądanych w postaci powikłań ostrych i przewlekłych w trakcie stosowania HDF, a także opinie ekspertów i praktyka kliniczna w wielu krajach, pozwalają na wnioskowanie, że finansowanie HDF ze środków publicznych przyczyni się do poprawy opieki nad pacjentami z przewlekłą niewydolnością nerek. Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>objęcie finansowania świadczenia w ww. wskazaniach klinicznych, aby o graniczenia populacji docelowej oparte były o przesłanki kliniczne, a nie wątpliwe etycznie kryteria ilościowe. Należy przy tym mieć na uwadze, że w najbliższych latach mogą pojawić się nowe dowody naukowe w postaci RCT i metaanaliz, które powinny prowadzić do modyfikacji wskazań do HDF. Rada sugeruje jednocześnie wyodrębnienie świadczenia HDF jako świadczenia odrębnie kontraktowanego z powodu obiektywnie wyższych kosztów związanych głównie z materiałami stosowanymi w realizacji tego świadczenia.</p>	<p>Przejrzystości, kierując się zasadą sprawiedliwego i równego dostępu pacjentów do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, proponuje objęcie finansowania świadczenia w ww. wskazaniach klinicznych, aby ograniczenia populacji docelowej oparte były o przesłanki kliniczne, a nie wątpliwe etycznie kryteria ilościowe. Należy przy tym mieć na uwadze, że w najbliższych latach mogą pojawić się nowe dowody naukowe w postaci RCT i metaanaliz, które powinny prowadzić do modyfikacji wskazań do HDF.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 19.11.2021 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 39. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	Przewlekła choroba nerek.	W toku, planowana data publikacji to 09.03.2022 r. ⁶⁶
SMC	Przewlekła choroba nerek.	W toku. ⁹⁹
AWMSG	Przewlekła choroba nerek.	Wykluczono z powodu oceny NICE.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS	Przewlekła choroba nerek u dorosłych w połączeniu z terapią standardową ACEI/ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g, niewystarczająco kontrolowana pomimo dobrze prowadzonej terapii ACEI/ARB.	Negatywna rekomendacja Komisji Przejrzystości dotycząca wcześniejszego dostępu do dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. ¹⁰⁰
NHCI	Przewlekła choroba nerek.	W toku. ¹⁰¹
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	Przewlekła choroba nerek.	W toku. ¹⁰²
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.⁹⁶

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagonisty wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁰

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁹⁶ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach powyższych grup leków dostępne są następujące substancje czynne:

- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - amlodypina + walsartan,
 - amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd,
 - kandesartan,
 - kandesartan + amlodypina,
 - kandesartan + hydrochlorotiazyd,
 - eprosartan,
 - irbesartan,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,

- telmisartan + amlodypina,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walsartan,
 - walsartan + hydrochlorotiazyd;
- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - ryczałt):
 - benazepryl,
 - cilazapryl,
 - cilazapryl + hydrochlorotiazyd,
 - enalapryl,
 - imidapryl,
 - lizynopryl,
 - lizynopryl + amlodypina,
 - lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
 - perynodopryl,
 - perynodopryl + amlodypina,
 - perynodopryl + indapamid,
 - kwinapryl,
 - ramipryl,
 - ramipryl + felodypina,
 - ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 41.0. Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (poziom odpłatności - 30% lub ryczałt):
 - amlodypina,
 - felodypina,
 - lacydypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina;
- 42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkilaminy - werapamil (poziom odpłatności - ryczałt):
 - werapamil;
- 43.0. Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem (poziom odpłatności - ryczałt):
 - diltiazem;
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA (poziom odpłatności - 30%):

- atorwastatyna;
- lowastatyna,
- rozuwastatyna,
- simwastatyna.

Dodatkowo, w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, w ramach wskazania pozarejestacyjnego, refundowany jest także kolekalcysterol (grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - kolekalcysterol i kalcyfediol, poziom odpłatności - ryczałt).

Ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych (41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0), w niniejszej analizie przedstawiono informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych (patrz rozdz. 7). Dodatkowo przedstawiono warunki refundacji dla kolekalcysterolu.

Wykaz pozostałych technologii medycznych stosowanych w przewlekłej chorobie nerek wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.⁹⁶

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.¹⁰³

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹⁰⁴

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ocenianą interwencję stanowi Forxiga® (dapagliflozyna) podawana doustnie w dawce 10 mg raz dziennie. Dapagliflozyna jest bardzo silnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2 i jest wskazana:

- u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2;
- u osób dorosłych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 1 w skojarzeniu z insuliną u pacjentów ze wskaźnikiem BMI ≥ 27 kg/m², gdy insulina nie zapewnia wystarczającej kontroli glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii;
- u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.¹

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.⁹⁶

Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny jest następujące: leczenie dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikami przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 200 mg/g, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej choroby nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy,

niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego; ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁰

Zgodnie z badaniem klinicznym DAPA-CKD² dapagliflozyna dodawana była do terapii ACE lub ARB, jeśli nie istniały przeciwwskazania do takiego leczenia. Do badania włączono także chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami ACE lub ARB. Statyny w badaniu stosowało 65% chorych. **W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEI, ARB ani statyn, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.**

Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia, uznano, że **odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo).**

Aktualnie, w tej populacji chorych nie jest dostępna żadna inna alternatywna technologia medyczna.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków stosowanych w terapii przewlekłej choroby nerek stosuje się twarde punkty końcowe takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, dializa, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy.¹⁰⁵ Ustalonym znaczącym klinicznie punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek jest też wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek.¹⁰⁶

Ponieważ główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe,^{10,9} to znaczący klinicznie twardy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek może stanowić także zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* z 2016 roku dotyczącym oceny niewydolności nerek w przewlekłej chorobie nerek pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w ramach prewencji pierwotnej powinno być zapobieganie lub spowolnienie pogorszenia się poziomu czynności nerek, zdefiniowanego jako: klinicznie znacząca i stabilna redukcja GFR z jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych lub bez (białkomocz/albuminuria, wystąpienie przewlekłej choroby nerek w stadium 3).¹⁰⁷

Celem prewencji wtórnej w PChN jest spowolnienie spadku GFR i zmniejszenie białkomoczu/albuminurii. Zalecanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do uprzednio zdefiniowanej i uzasadnionej redukcji GFR, na przykład 50%. Można zastosować inne (mniejsze) wielkości procentowe, pod warunkiem że wielkość ta kwalifikuje się do określonej choroby pierwotnej lub określonych populacji pacjentów. W przypadku zaawansowanej lub szybko postępującej choroby śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny powinna zostać uwzględniona jako część pierwszorzędowego punktu końcowego. Zawsze należy podawać połączenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i niewydolności nerek.¹⁰⁷

Biorąc pod uwagę powyższe, a także po uwzględnieniu punktów końcowych ocenianych w badaniu DAPA-CKD,² w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności:
 - złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
 - $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
 - schyłkowa niewydolność nerek;
 - eGFR < 15 ml/min/1,73 m²;
 - długoterminowa dializoterapia;
 - przeszczep nerki;
 - przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;
 - zgon z przyczyn nerkowych;
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
 - $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
 - zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
 - zgon niezależnie od przyczyny;
 - nagłe pogorszenie czynności nerek;
 - regresja i progresja wskaźnika ACR;
 - zmiana eGFR;
 - zmiana wskaźnika ACR;
 - zmiana ciśnienia krwi;
- ocena bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
 - zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
 - poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA;

- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dapagliflozyny, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 200 mg/g, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W niniejszej analizie jako komparatory dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) (patrz rozdz. 4.1).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 40. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² , wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	placebo**
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • $\geq 50\%$ redukcja eGFR; • schyłkowa niewydolność nerek; • eGFR <15 ml/min/1,73 m²; • długoterminowa dializoterapia; • przeszczep nerki; • przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania; • zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; • zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA; • poszczególne poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min¹”, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m²; ** dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 41. Leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0 oraz warunki refundacji dla kolekalcysterolu (leku refundowanego w przewlekłej chorobie nerek jako wskazaniu pozarejestacyjnym).⁹⁶

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 41.0. Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny									
Amlodipinum	Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990621217	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,13	5,39	7,51	30%	2,25
Grupa limitowa: 42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil									
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	20 tabl.	05909990045419	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil	5,62	5,90	8,17	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 43.0. Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem									
Diltiazemum	Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990121120	43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	7,44	7,81	10,65	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny									

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	23,33	24,50	30,69	ryczałt	19,20
Grupa limitowa: 45.0. Antagoniści angiotensyny II									
Amlodipinum+Valsartanum	Avasart plus, tabl. powł., 5 + 160 mg	28 szt.	05909991342838	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,11	13,77	18,02	30%	5,41
Grupa limitowa: 46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA									
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990919604	46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	6,12	6,43	8,86	30%	2,66
Grupa limitowa: 18.2. Witamina D i jej metabolity - colekalciferol i kalcyfediol									
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	05909991047818	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalciferol i kalcyfediol	4,86	5,10	7,13	ryczałt	3,20

Spis rysunków

Rys. 1. Kryteria GFR i albuminurii łącznie.	20
Rys. 2. Pacjenci z PChN, u których nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolność nerek w ciągu 5 lat, stratyfikacja według kategorii albuminurii.	29
Rys. 3. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	29
Rys. 4. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.	30
Rys. 5. Oczekiwana długość życia w zależności wieku i eGFR - kobiety.	31
Rys. 6. Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek w 28 krajach Unii Europejskiej, poddanych dializoterapii (HD oraz DO) i przeszczepieniu nerki (KTx) w latach 2012-2017.	37
Rys. 7. Zapadalność w schyłkowej niewydolności nerek w wybranych krajach Europy i w Polsce w 2005 r. (na 100 tys. osób). ²⁷	38
Rys. 8. Chorobowość w schyłkowej niewydolności nerek na świecie i w Polsce w 2004 r. (na 100 tys. osób). ²⁷	38
Rys. 9. Spadek wyniku SF-36 u pacjentów hemodializowanych w porównaniu do populacji ogólnej.	44
Rys. 10. Średnie roczne koszty PChN w przeliczeniu na 1 pacjenta w zależności od stadium choroby.	45
Rys. 11. Struktura kosztów bezpośrednich przewlekłych chorób niezakaźnych w Polsce w 2014 r. (bez refundacji leków i POZ). ⁵¹	46
Rys. 12. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.	48
Rys. 13. Średnia długość pobytu w szpitalu w zależności od kategorii PChN.	48
Rys. 14. Liczba hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ³⁵	50
Rys. 15. Koszty hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ³⁵	50
Rys. 16. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ³⁵	52
Rys. 17. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019 w podziale na poszczególne grupy wiekowe. ³⁵	52
Rys. 18. Liczba dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ³⁵	53
Rys. 19. Roczny koszt dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ³⁵	53
Rys. 20. Udziały poszczególnych kategorii kosztów w całkowitych kosztach pośrednich przewlekłej choroby nerek w Polsce w 2016 r. ⁶⁴	58
Rys. 21. Schematyczna ścieżka leczenia pacjentów z PChN.	64
Rys. 22. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.	82

Spis tabel

Tab. 1. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek. ^{4,8}	6
Tab. 2. Kategorie albuminurii. ⁴	6
Tab. 3. Rokowanie w PChN według kategorii GFR i albuminurii - KDIGO 2012.	9
Tab. 4. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR oraz albuminurii.	13
Tab. 5. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	14
Tab. 6. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek. ⁴	19
Tab. 7. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek. ⁴	19
Tab. 8. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę zmniejszania się GFR w PChN. ⁹	23
Tab. 9. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii. ^{3,4}	28
Tab. 10. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące. ⁴	32
Tab. 11. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek. ⁴	32
Tab. 12. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek na podstawie wybranych badań epidemiologicznych. ²⁷	34
Tab. 13. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie. ⁸	35
Tab. 14. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> . ³⁵	36
Tab. 15. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku według w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i>	36
Tab. 16. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników.	39
Tab. 17. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku. ³⁷	39
Tab. 18. Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR.	40
Tab. 19. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m ²).	41
Tab. 20. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO - z proporcjonalnym rozłożeniem danych brakujących (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m ²).	41
Tab. 21. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015. ³⁷	46

Tab. 22. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w 2015 roku w podziale na rodzaje świadczeń. ³⁷	47
Tab. 23. Wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką.	54
Tab. 24. Wydatki NFZ na przeszczepienie nerki i kwalifikację do przeszczepienia w 2017 roku.	55
Tab. 25. Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek (N18) w Polsce w 2016 roku. ⁶⁴	58
Tab. 26. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.	65
Tab. 27. Przegląd interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek ogółem wg wytycznych praktyki klinicznej.	70
Tab. 28. Sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe w badaniach dla inhibitorów SGLT-2 w cukrzycy typu 2.	75
Tab. 29. Podsumowanie inhibitorów SGLT2 o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego.	78
Tab. 30. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.	81
Tab. 31. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.	82
Tab. 32. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	83
Tab. 33. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	84
Tab. 34. Działania niepożądane dapagliflozyny w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	87
Tab. 35. Wnioskowany sposób finansowania.	94
Tab. 36. Wnioskowane wskazanie.	95
Tab. 37. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie.	97
Tab. 38. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek.	98
Tab. 39. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.	108
Tab. 40. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	117
Tab. 41. Leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0 oraz warunki refundacji dla kolekalcyferolu (leku refundowanego w przewlekłej chorobie nerek jako wskazaniu pozarejestracyjnym). ⁹⁶	119

Bibliografia

- ¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Forxiga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]
- ² Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- ³ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ⁴ Drabczyk R. Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I). <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewleklej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ⁵ ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. <http://lista.icd10.pl/> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ⁶ MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Komentarz i opieka merytoryczna: Prof. dr hab. n. med. R. Gellert. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]
- ⁷ Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- ⁸ Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne.* 2008, tom 1, nr 1, 1-6.
- ⁹ Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹⁰ AOTMiT. AWA Ketosteril 2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α -keto- i α -hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 września 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/071/AWA/OT.4331.14.2019_Ketosteril_26.09.2019_BIP.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹¹ National Health Service (NHS). Chronic kidney disease. Symptoms. <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/symptoms/> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹² National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (CKD). Symptoms and causes. <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹³ National Kidney Foundation. Informacje na temat przewlekłej choroby nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin. https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹⁴ Mayo Clinic. Chronic kidney disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521> [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹⁵ Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-129.
- ¹⁶ Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32(2):197-212.

- ¹⁷ Reichel H, Zee J, Tu C, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):803-810.
- ¹⁸ Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):146-146.
- ¹⁹ Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, et al. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. *Advances in Therapy*. 2021;38(2):1352-1363.
- ²⁰ Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
- ²¹ Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3182-6
- ²² Stevens PE, Farmer CK. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3014-5.
- ²³ Rutkowski B., Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in Central and Eastern Europe. *Blood Purif*. 2008;26:381-385.
- ²⁴ Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R, Czekalski S, Sułowicz W, Wiecek A. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-73.
- ²⁵ Król E., Czarniak P., Rutkowski B.: Nadciśnienie tętnicze a przewlekła choroba nerek: wyniki Programu Wczesnego Wykrywania Chorób Nerek w Polsce (PolNef). *Nadciśn. Tętn*. 2007;11:114-122.
- ²⁶ Renke M, Parszuto J, Rybacki M, Wołyniec W, Rutkowski P, Rutkowski B, Walusiak-Skorupa J, Dębska-Ślizień A. Przewlekła choroba nerek - istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):67-75.
- ²⁷ Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ²⁸ Bikbov, B et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733.,doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- ²⁹ Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Nephrol Dial Pol*. 2021;25:33-40.
- ³⁰ Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce, w:Forum Nefrologiczne, s. 63-70.
- ³¹ Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):433-9.
- ³² Chudek J, Węczasowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.
- ³³ Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, et al. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):669-676.

- ³⁴ Fraser, S., Roderick, P., 2019. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. *Nature Reviews Nephrology* 15.
- ³⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ³⁶ GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- ³⁷ Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.
- ³⁸ Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- ³⁹ Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):277-286.
- ⁴⁰ Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
- ⁴¹ USRDS. 2020 Annual Report. Chapter 4. Cardiovascular Disease in Patients With CKD. <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/4-cardiovascular-disease-in-patients-with-ckd> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁴² Ayav C, Beuscart JB, Briançon S, Duhamel A, Frimat L, Kessler M. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):174.
- ⁴³ Freeman C, Giles L, Field P et al. Humanistic burden and economic impact of chronic kidney disease: a systematic literature review [version 1; peer review: 1 approved, 2 not approved]. *F1000Research* 2019, 8:2142.
- ⁴⁴ Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
- ⁴⁵ Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18(1):310.
- ⁴⁶ Cooper JT, García Sánchez JJ, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane PA, Lloyd A. Health Related Quality of Life Weights for Economic Evaluation through Stages of CKD: A Systematic Review. Poster presented at: ISN World Congress of Nephrology, Abu Dhabi, United Arab Emirates; 26-29 March 2020.
- ⁴⁷ Mittal SK, Ahern L, Flaster E, Maesaka JK, Fishbane S. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(7):1387-1394.
- ⁴⁸ Bello AK et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Brussels, Belgium: International Society of Nephrology; 2017. www.theisn.org/global-atlas [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁴⁹ United States Renal Data System (USRDS). 2020 Annual Data Report: Volume 2: End Stage Renal Disease [Chapter 9: Healthcare Expenditures For Persons with ESRD]; 2020. <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/9-healthcare-expenditures-for-persons-with-esrd> [22.11.2021 r.].

- ⁵⁰ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic Kidney Disease: Common -Serious - Costly; <https://www.cdc.gov/kidneydisease/prevention-risk/CKD-common-serious-costly.html> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁵¹ Leśniowska, J. Obciążenie Systemu Ochrony Zdrowia I Gospodarki Kosztami Generowanymi Przez przewlekłe Choroby Niezakaźne. *Studia I Prace Kolegium Zarządzania I Finansów* 2019, 79-93.
- ⁵² Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Manns BJ, et al. Potentially Preventable Hospitalization among Patients with CKD and High Inpatient Use. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(11):2022.
- ⁵³ United States Renal Data System (USRDS). 2020 Annual Data Report. Chronic Kidney Disease. Morbidity and Mortality in Patients with CKD. <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/3-morbidity-and-mortality-in-patients-with-ckd> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁵⁴ Wong E, Ballew SH, Daya N, et al. Hospitalization Risk among Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2019;50(3):212-220.
- ⁵⁵ Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Manns BJ, Wick J, James MT, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, Lewanczuk R, Tonelli M. Potentially Preventable Hospitalization among Patients with CKD and High Inpatient Use. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(11):2022-2031.
- ⁵⁶ Sanchez JGG, Carrero J-J, Kumar S, et al. Healthcare Resource Utilization and Costs of Chronic Kidney Disease According to the 2012 KDIGO CKD Classification: A Report from the DISCOVER CKD Retrospective Cohort. Poster Number: PO0498. Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week, 22-25 October, 2020. 2020e.
- ⁵⁷ Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, et al. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *The American journal of managed care*. 2017;23(10 Suppl):S163-s172.
- ⁵⁸ Dębska-Ślizień i wsp. Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2020. *NEFROL DIAL POL*. 2021; 25: 7-20.
- ⁵⁹ Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, So H, Weaver R, Quinn AE, Klarenbach S; for Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease. The Cost of Care for People With Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Apr 4;6:2054358119835521.
- ⁶⁰ Dębska-Ślizień A, Bello AK, Johnson DW, Jha V, Harris DCH, Levin A, Tonelli M, Saad S, Zaidi D, Osman MA, Ye F, Khan M, Lunney M, Okpechi IG, Turan Kazancioglu R; ISN Eastern and Central Europe Regional Board. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Eastern and Central Europe. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021 May;11(2):e24-e34.
- ⁶¹ Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn informacyjny. Nr 1 (29) 2020. <http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁶² Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn informacyjny. Nr 1 (30) 2021. https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁶³ Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. Fundacja „Nadzieja dla Zdrowia” *Forum Nefrologiczne* 2020;13(3):149-163.
- ⁶⁴ Koc M, Szumiał S, Czerw A. Indirect costs of chronic N18 kidney disease in Poland. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5):232-240.
- ⁶⁵ Stompór T. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 jako leki nefroprotektoryjne w cukrzycowej chorobie nerek. Data publikacji: 09.09.2021.

https://diabetologia.mp.pl/leki/leki_w_diabetologii/279162,sglt2-jako-leki-nefroprotekcyjne-w-cukrzycowej-chorobie-nerek [dostęp 19.10.2021 r.].

⁶⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. Expected publication date: 09 March 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10808> [22.11.2021 r.].

⁶⁷ Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, Kengne AP, Madero M, Mihaylova B, Tangri N, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Zoungas S; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021 Jan;99(1):34-47.

⁶⁸ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020. Diabetes in CKD. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> [dostęp 18.11.2021 r.]

⁶⁹ Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):208-230.

⁷⁰ Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov 6;15(11):1678-1688.

⁷¹ Ranganaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Oct 27;142(17):e265-e286.

⁷² UK Kidney Association (UKKA). <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> [dostęp 22.11.2021 r.].

⁷³ Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Maziarska K, Więcek A. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek. *Forum Nefrologiczne* 2019, tom 12, nr 1, 51-64.

⁷⁴ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. https://nefroedu.pl/dla_lekarzy/zalecenia/zalecenia_polskiego_towarzystwa_nefrologicznego [dostęp 18.11.2021 r.].

⁷⁵ Nefrologia i dializoterapia polska. <https://nefrodialpol.pl/> [dostęp 18.11.2021 r.].

⁷⁶ Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2021. Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. *NEFROL DIAL POL.* 2021; 25: 33-55.

⁷⁷ Małgorzewicz S, Naumnik B, Oko A, Rutkowski P, Gellert R. Diety niskobiałkowe i ketoanalogi aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek - stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *NEFROL DIAL POL.* 2021; 25: 3-6.

⁷⁸ European Renal Best Practice. Chronic Kidney Disease Guidelines. <https://www.era-edta.org/en/erbpguidance/chronic-kidney-disease/> [dostęp 18.11.2021 r.].

⁷⁹ National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Guidelines. <https://www.kidney.org/professionals/guidelines> [dostęp 18.11.2021 r.].

- ⁸⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease> [dostęp 24.11.2021 r.]
- ⁸¹ Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17;159(12):835-47.
- ⁸² Rivera JA, O'Hare AM, Harper GM. Update on the management of chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2012 Oct 15;86(8):749-54.
- ⁸³ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Jardiance. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_pl.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁸⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Invokana. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
- ⁸⁵ Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.
- ⁸⁶ Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.
- ⁸⁷ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373: 2117-2128.
- ⁸⁸ Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2755-2769.
- ⁸⁹ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
- ⁹⁰ Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691-704.
- ⁹¹ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.
- ⁹² Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
- ⁹³ Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J.* 2018 Dec;11(6):749-761.
- ⁹⁴ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators.

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

⁹⁵ Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.

⁹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

⁹⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 19/2021z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20BP%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysly_RTM_czarna.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].

⁹⁸ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. Dz.U. 2021 poz. 1690. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001690/O/D20211690.pdf> [dostęp: 24.09.2021 r.].

⁹⁹ Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga) for the treatment in adults of chronic kidney disease. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/> [dostęp 19.11.2021 r.].

¹⁰⁰ HAS. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/forxiga_avis_ap_aut_post_amm_ctap11.pdf [dostęp 19.11.2021 r.].

¹⁰¹ National Health Care Institute (NHCI). <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/blaas-nieren-en-urinewegen/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-chronische-nierschade> [dostęp 19.11.2021 r.].

¹⁰² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html> [dostęp 19.11.2021 r.].

¹⁰³ Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

¹⁰⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

¹⁰⁵ Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, Mikami K, Tanaka T, Wada T, Watada H, Ueki K, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Dec;22(6):1446-1475.

¹⁰⁶ Schievink B, Mol PG, Lambers Heerspink HJ. Surrogate endpoints in clinical trials of chronic kidney disease progression: moving from single to multiple risk marker response scores. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Nov;24(6):492-7.

¹⁰⁷ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 15 September 2016. EMA/CHMP/500825/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]