



Renilon w żywieniu przewlekle hemodializowanych dorosłych z rozpoznaniem niedożywieniem

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
wrzesień 2012

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

NUTRICIA Polska Sp. z o.o.

ul. Bobrowiecka 6

00-728 Warszawa

tel.: +48 22 550 00 00

fax: +48 22 550 00 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Adam Aleksiejuk

Market Access & Medical Director Medical Nutrition Division Poland, Ukraine & Baltic countries

tel.: +48-22-55-00-085 | mobile: +48-723-19-19-47

e-mail: adam.aleksiejuk@nutricia.com

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	8
Streszczenie	9
1 Analiza problemu decyzyjnego	12
1.1 Populacja.....	12
1.1.1 Tło kliniczne.....	12
1.1.2 Patogeneza i etiologia.....	13
1.1.3 Historia naturalna i rokowanie	14
1.1.4 Epidemiologia.....	14
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka	15
1.1.6 Leczenie	17
1.1.7 Wytyczne kliniczne – zalecenia żywieniowe dla osób dializowanych	17
1.1.7.1 Białko	18
1.1.7.2 Podaż energii.....	18
1.1.7.3 Tłuszcze	18
1.1.7.4 Sód i woda	19
1.1.7.5 Potas.....	19
1.1.7.6 Wapń.....	19
1.1.7.7 Fosfor	19
1.1.7.8 Witaminy	19
1.1.7.9 Żywnienie dojelitowe	20
1.1.7.10 Ketokwasy	20
1.1.7.11 Żywnienie pozajelitowe IDPN	20
1.2 Interwencja	21
1.3 Komparatory.....	23
1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	23
1.4 Analizowane punkty końcowe.....	23
2 Cel pracy	24
3 Metodyka	25

3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	25
3.1.1	Strategia.....	25
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	26
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania	26
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	27
3.2	Strategia analizy badań.....	27
4	Wyniki	28
4.1	Liczba dostępnych badań.....	28
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	30
5	Badania wtórne	31
6	Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań	32
6.1	Fouque 2008.....	32
6.2	Małgorzewicz 2011	32
7	Analiza wyników badań pierwotnych.....	33
7.1	Skuteczność terapii	33
7.1.1	Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (SGA-7)	33
7.1.2	Przyjmowane wartości odżywcze	34
7.1.2.1	Kalorie.....	34
7.1.2.2	Białko	35
7.1.2.3	Fosfor	36
7.1.3	Parametry biochemiczne	37
7.1.3.1	Poziom albumin	37
7.1.3.2	Poziom prealbumin	39
7.1.3.3	Białko C-reaktywne (CRP)	40
7.1.3.4	Interleukina-6	41
7.1.3.5	Całkowity cholesterol.....	41
7.1.3.6	Lipoproteina o niskiej gęstości (LDL)	42
7.1.3.7	Lipoproteina o wysokiej gęstości (HDL).....	43
7.1.3.8	Triglicerydy	43
7.1.3.9	Leptyna	44

7.1.3.10	Adiponektyna.....	45
7.1.4	Pomiary antropometryczne.....	45
7.1.4.1	BMI.....	45
7.1.4.2	Znormalizowany współczynnik katabolizmu białka (nPCR).....	46
7.1.4.3	Masa ciała.....	48
7.1.4.4	Procentowa zawartość tłuszczu.....	48
7.1.4.5	Beztłuszczowa masa ciała (LBM).....	49
7.1.4.6	Sucha masa ciała.....	49
7.2	Bezpieczeństwo terapii.....	50
7.3	Jakość życia.....	51
7.3.1	SF-36.....	51
7.3.2	Drabina Cantrila.....	52
8	Dyskusja i ograniczenia.....	53
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	53
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	54
8.3	Siła dowodów.....	55
9	Podsumowanie i wnioski.....	56
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		57
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		58
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		59
Aneks 4. Ocena jakości badań.....		60
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....		62
Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania.....		63
Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....		64
Aneks 8. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań.....		65
Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Renilon (GRADE).....		66
Aneks 10. Ocena w skali Jadad.....		68
Aneks 11. Ocena w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....		69
Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej.....		71

Spis tabel.....	73
Spis rycin	75
Piśmiennictwo	76

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
DOQI	Dialysis Outcomes Quality Initiatives
DXA	Metoda dwuenergetycznej wiązki rentgenowskiej (ang. dual-energy X-ray absorptiometry)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
IDPN	Śródodializacyjne żywnienie pozajelitowe (ang. Intradialytic Parenteral Nutrition)
IL-6	Interleukina 6
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
LBM	Beztłuszczowa masa ciała (ang. Lean Body Mass)
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MIA	Niedożywienie – zapalenie – miażdżyca (ang. malnutrition – inflammation – atherosclerosis)
NOS	Skala Newcastle-Ottawa (ang. Newcastle-Ottawa Scale)
nPCR	Znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (ang. normalized Protein Catabolism Rate)
nPNA	Znormalizowany stosunek azotu białkowego (ang. normalized Protein Nitrogen Appearance)
PChN	Przewlekła choroba nerek
PP	Analiza zgodna z protokołem (ang. per protocol)
QoL	Jakość życia (ang. Quality of Life)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Short Form-36)
SGA	Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (ang. Subjective Global Assessment)
TG	Triglicerydy
TPN	Całkowite odżywianie pozajelitowe (ang. Total Parenteral Nutrition)
WMD	Średnia ważona różnica (ang. weighted mean difference)

Streszczenie

Analiza problemu

Niedożywienie (tzw. niedożywienie białkowo-kaloryczne) stanowi problem, który często występuje u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek oraz u chorych przewlekle dializowanych. Następstwami niedożywienia są: zwiększenie liczby hospitalizacji, nieefektywna rehabilitacja oraz wzrost chorobowości i śmiertelności pacjentów dializowanych. Szczególną uwagę ma niedożywienie w aspekcie zespołu niedożywienia–zapalenia–miażdżycy (MIA, Malnutrition–Inflammation–Atherosclerosis), który ma decydujący wpływ na złe rokowanie, wzrost chorobowości, liczby hospitalizacji i śmiertelności chorych dializowanych. Odpowiada on za zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które są najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie pacjentów. Niedobór białkowo-kaloryczny należy do istotnych czynników decydujących o jakości życia i ogólnej kondycji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Odpowiada za gorsze samopoczucie i obniżoną sprawność fizyczną, występowanie depresji i apatii, zwiększenie chorobowości: większą skłonność do infekcji, wolniejsze gojenie się ran oraz akcelerację miażdżycy jako procesu zapalnego. Niedożywienie jest istotnym czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów przewlekle dializowanych. Leczenie żywieniowe poprawia wyniki terapii dysfunkcji nerek i wydłuża okres przeżycia. Ocenia się, że niedożywienie występuje u 18–76% pacjentów leczonych nerkozastępczo. Na podstawie dostępnych danych (dane NFZ dt. liczby hemodializowanych oraz częstości niedożywienia w tej populacji) można wnioskować, że liczba pacjentów hemodializowanych w Polsce, u których występuje niedożywienie wynosi od 5,2 tys. do ponad 22 tys. osób. Postępowanie w przypadku rozpoznania niedożywienia powinno obejmować zwiększenie podaży energii i składników pokarmowych w diecie pacjenta. Jeśli nie można zapewnić rekomendowanej podaży w diecie, powinno się zalecać suplementy diety. W pierwszej kolejności powinno się zalecać produkty przeznaczone specjalnie dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (np. Renilon 4,0 dla chorych leczonych zachowawczo i Renilon 7,5 dla chorych dializowanych). Renilon 7,5 to kompletna, hiperkaloryczna, bogatobiałkowa dieta dla pacjentów z niewydolnością nerek w okresie dializoterapii, w postaci napoju mlecznego o smaku morelowym lub karmelowym, do podawania doustnego.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Renilon 7,5 w porównaniu ze standardową dietą stosowaną w przypadku chorych hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań

spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i kwestionariusza NOS.

Wyniki

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Renilon wśród pacjentów hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem włączono 2 opracowania pierwotne. Obie próby kliniczne były badaniami z grupą kontrolną. Jedno z badań było randomizowane, natomiast drugie było badaniem obserwacyjnym bez randomizacji. W obu badaniach Renilon porównywano ze standardową dietą stosowaną u chorych hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem lub bez niedożywienia (grupa kontrolna badania bez randomizacji). Badanie randomizowane oceniono na 2 punkty w skali Jadad, natomiast badanie obserwacyjne bez randomizacji – na sześć gwiazdek w skali NOS.

Analiza skuteczności wykazała, że poziom albumin uległ istotnej poprawie wśród pacjentów przyjmujących Renilon, w porównaniu do grupy kontrolnej, u której zaobserwowano spadek stężenia albumin w surowicy krwi (MD=3,4 g/dl [95% CI: 0,29; 6,51], p=0,032). Odnotowano również przewagę preparatu Renilon w stosunku do diety w zakresie poprawy znormalizowanego współczynnika katabolizmu białka (wynik na granicy istotności statystycznej). Analiza podaży wartości odżywczych wykazała, że suplementacja diety preparatem Renilon zwiększa istotnie podaż kalorii i białka w przeliczeniu na kg masy ciała, jednocześnie nie zwiększając podaży fosforanów. Wśród pacjentów otrzymujących Renilon zaobserwowano stałą poprawę w wynikach wszystkich pojedynczych i zbiorczych domen kwestionariusza SF-36, poza wynikiem dla domeny witalności. W przeciwieństwie do wyników zaobserwowanych dla grupy otrzymujących Renilon, w grupie kontrolnej wykazano pogorszenie w siedmiu z ośmiu poszczególnych domen, jak również w sumarycznej komponentce fizycznej.

W przypadku pozostałych ocenianych wskaźników, takich jak całkowita przyjmowana energia, całkowite przyjmowane białko oraz całkowity przyjmowany fosfor, poziom prealbuminy, białko C-reaktywne, poziom interleukiny-6, cholesterolu, lipoproteiny o niskiej gęstości, lipoproteiny o wysokiej gęstości, triglicerydów, leptyny, adiponektyny wyniki były porównywalne pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów.

W przypadku miar antropometrycznych, zmiana wskaźnika BMI, masy ciała, odsetka tłuszczu, suchej masy ciała i beztłuszczowej masy ciała była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów.

Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Renilon. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane, które mogły być powiązane z zastosowaniem ocenianego preparatu, miały charakter łagodny.

Wnioski

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Renilon istotnie zwiększa stężenie albumin w surowicy krwi oraz w sposób zauważalny (wynik na granicy istotności statystycznej) poprawia znormalizowany współczynnik

katabolizmu białka. Suplementacja diety preparatem Renilon zwiększa istotnie podaż kalorii i białka w przeliczeniu na kg masy ciała, nie zwiększając jednocześnie podaży fosforanów. Suplementacja diety preparatem Renilon w istotny sposób poprawia jakość życia pacjentów hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że Renilon jest preparatem bezpiecznym. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem suplementu. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane, które mogły być powiązane z zastosowaniem ocenianego preparatu, miały charakter łagodny.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Tło kliniczne

Przewlekła choroba nerek (PChN) stanowi zespół chorobowy, który rozwija się w wyniku zmniejszenia liczby czynnych nefronów, niszczonych przez różnego rodzaju pierwotne i wtórne procesy chorobowe toczące się w nerkach. Charakteryzuje się objawami związanymi ze stopniowym upośledzeniem funkcji nerek w następstwie zniszczeń strukturalnych w mięszu nerkowym.^{1,2}

Leczenie nerkozastępcze pozwala zastąpić funkcje nerek. Dzięki rozwojowi dializoterapii nefrologia stała się pierwszą dziedziną medycyny, w której pomimo całkowitego ustania funkcji ważnych dla życia narządów, jakimi są nerki – chorych można utrzymywać przy życiu przez wiele lat.³ Niemniej jednak leczenie nerkozastępcze stanowi jeden z etapów wieloletniej choroby upośledzającej niemal wszystkie szlaki metaboliczne ustroju i sprzyjającej znacznym niedoborom składników odżywczych. Stan odżywienia w momencie rozpoczęcia leczenia dializami i jego prowadzenia determinuje w dużym stopniu przyszłe losy chorego, ponieważ niedożywienie białkowo-kaloryczne jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów. Jednocześnie w żadnej innej grupie chorych granica między ryzykiem niedożywienia a ryzykiem rozwoju powikłań leczenia żywieniowego nie jest tak niewielka.^{2,4}

Niedożywienie białkowo-kaloryczne stanowi problem, który często występuje wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek oraz wśród chorych przewlekle dializowanych. Ocenia się, że niedożywienie występuje u 18–76% pacjentów leczonych nerkozastępczo.^{5,6,7} Następstwami niedożywienia są: zwiększenie liczby hospitalizacji, nieefektywna rehabilitacja oraz wzrost chorobowości i śmiertelności pacjentów dializowanych.^{2,7}

Stan niedożywienia pojawia się najczęściej już w okresie przeddializacyjnym. Jest on spowodowany rozwijającą się przewlekłą chorobą nerek (PChN) i ograniczeniami dietetycznymi. Dieta niskobiałkowa, z ograniczeniem fosforanów, zwalnia progresję niewydolności nerek poprzez obniżenie hiperfiltracji kłębuszkowej oraz opóźnia włączenie pacjenta w program dializ, ale stosowana w sposób niewłaściwy może prowadzić do wyniszczenia chorego.⁷ W okresie dializ ujemny bilans azotowy pogłębia się na skutek katabolicznej procedury dializy, schorzeń towarzyszących i licznych powikłań przewlekłej dializoterapii.⁸ Wraz z postępem niewydolności nerek rozwijają się również liczne powikłania ze strony innych narządów i układów. Około 80% pacjentów z PChN, w tym leczonych dializami, ma dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, które negatywnie wpływają na stan odżywienia pacjenta. Najczęstszą przyczyną niedożywienia chorych dializowanych jest jadłowstręt. Brak apetytu może być spowodowany lekami, które wpływają depresyjnie na ośrodek łaknienia w OUN,

chorobami infekcyjnymi, zaburzeniami depresyjnymi.^{8,9} U chorych z PChN stwierdza się znaczne obniżenie gęstości rozmieszczenia kubków smakowych na błonie śluzowej jamy ustnej języka, co przyczynia się do upośledzenia apetytu.^{7,9,10} Częste pobieranie krwi do badań laboratoryjnych, przewlekłe, niejednokrotnie przebiegające bezobjawowo stany zapalne oraz nieadekwatna dializoterapia przyczyniają się do pogłębienia ujemnego bilansu azotowego i w konsekwencji do występowania niedożywienia.¹¹

Niedostateczne dializowanie jest również często pomijanym czynnikiem prowadzącym do niedożywienia u osób starszych z niestabilnym układem krążenia. Wynika ono m.in. ze zbyt krótkiego czasu dializy, źle funkcjonującej przetoki czy też wielokrotnego reużyłowania dializatorów. Wielu autorów uważa, że hemodializa nie może trwać krócej niż 4 godziny. Często jako przykład podaje się ośrodek w Taasen (Francja), w którym dializy trwają 6-8 godzin. Dzięki tak długim dializom pacjenci dializowani wymagają mniejszej ilości leków hipotensyjnych, rzadziej są hospitalizowani, a także rzadziej występuje u nich problem niedożywienia.¹²

Osamotnienie, starość, niesprawność fizyczna, zły stan psychiczny pacjentów, brak pomocy przy przygotowaniu posiłków oraz zła sytuacja materialna – to kolejne często niedoceniane przyczyny niedożywienia u chorych dializowanych.¹³

W ostatnich latach zwraca się szczególną uwagę na niedożywienie w aspekcie zespołu niedożywienia-zapalenia-miażdżycy (MIA, Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis), który ma decydujący wpływ na złe rokowanie, wzrost chorobowości, liczby hospitalizacji i śmiertelności chorych dializowanych. Odpowiada on za zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które są najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie pacjentów.^{14,15}

1.1.2 Patogeneza i etiologia

Liczne czynniki mogą prowadzić do rozwoju niedożywienia w tej grupie chorych. Jednym z nich jest brak apetytu, czyli anoreksja. Opisano wiele substancji, które mogą zmniejszać apetyt u pacjentów dializowanych, jak cholecystokinina, leptyna, CRP, insulina, glukagon, TNF-alfa GIP (peptyd hamujący wydzielanie żołądkowe), niedobór tlenu azotu, C-peptyd, alfa-MSH (hormon stymulujący melanocyty).¹⁶

Poza anoreksją, wśród przyczyn niedożywienia u chorych dializowanych wymienia się:

- stosowanie nieprawidłowej diety,
- gastropatię i enteropatię (szczególnie u chorych na cukrzycę),
- nadmierny katabolizm,
- nadmierny stres oksydacyjny,
- stosowane leki,
- zły stan psychiczny, depresję, trudności finansowe,
- niedodializowanie i wpływ toksyn mocznicowych,

- powikłania dializy (obecność stanów zapalnych).¹⁶

Kolejną istotną przyczyną niedożywienia jest obecność przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego z czasem do znacznego wyniszczenia chorego oraz do znacznego nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych. W takim przypadku można rozpoznać zespół niedożywienie–zapalenie (MIC, malnutrition inflammation complex syndrome) lub niedożywienie–zapalenie–miażdżyca (MIA, malnutrition-inflammation-atherosclerosis).¹⁶

1.1.3 Historia naturalna i rokowanie

Niedobór białkowo-kaloryczny należy do istotnych czynników decydujących o jakości życia i ogólnej kondycji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Przypuszcza się, że jest on odpowiedzialny za gorsze samopoczucie i obniżoną sprawność fizyczną, występowanie depresji i apatii, zwiększenie chorobowości: większą skłonność do infekcji, wolniejsze gojenie się ran oraz akcelerację miażdżycy jako procesu zapalnego.^{7,17,18} Niedożywienie jest istotnym czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów przewlekłe dializowanych.¹⁹ Leczenie żywieniowe poprawia wyniki terapii dysfunkcji nerek i wydłuża okres przeżycia.

1.1.4 Epidemiologia

Przewlekła choroba nerek dotyczy około 10% populacji. Coraz więcej chorych znajduje się w V stadium choroby i w związku z tym wymaga leczenia nerkozastępczego. Z danych dotyczących polskiej populacji wynika, że ponad 4,5 mln osób znajduje się w różnym stopniu zaawansowania choroby. W grupie chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo oraz dializowanych, zarówno za pomocą hemodializy, jak i dializy otrzewnowej, mimo postępu technik dializacyjnych i coraz lepszej opieki medycznej, nadal problemem jest wysoka śmiertelność. Polski Rejestr Nefrologiczny z 2007 roku wskazuje na podobny jak w Europie problem wysokiej śmiertelności w polskiej populacji pacjentów dializowanych. W 2007 roku dializowano łącznie 18 214 chorych, z których zmarło 15,9%. Liczba zgonów w 2007 roku w Polsce była wyższa niż w latach poprzednich, co wiązało się z większą liczbą osób w podeszłym wieku oraz chorych na cukrzycę.¹⁹ Według Polskiej Unii Medycyny Transplantacyjnej prognozowany czas przeżycia pacjenta dializowanego oczekującego na transplantację to 10 lat. Niedożywienie jest istotnym czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów przewlekłe dializowanych. Mimo zwiększania się liczby chorych z nadwagą lub otyłością, analogicznie do narastania problemu otyłości wśród zdrowych osób, niedożywienie białkowo-kaloryczne stanowi poważny problem chorych dializowanych. Częstość niedożywienia wzrasta wraz z progresją przewlekłej choroby nerek. W okresie leczenia nerkozastępczego niedożywienie rozpoznaje się

u 23–76% pacjentów hemodializowanych oraz 18–50% pacjentów dializowanych otrzewnowo.¹⁹

Według danych NFZ, liczba pacjentów dializowanych w 2011 roku wyniosła 29 165, co stanowi wzrost o ok. 2,6% w stosunku do roku 2010. W 2011 roku zrealizowano 2 568 295 dializ, czyli o 190 920 dializ więcej niż w 2010 roku (wzrost o ok. 8%). Średnia liczba dializ przypadająca na jednego pacjenta leczonego w 2011 roku wyniosła 88, czyli średnio o 4 więcej niż w 2010 roku.²⁰

Przyjmując, że niedożywienie występuje średnio u 18–76% pacjentów dializowanych, szacowana roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, liczy od 5,2 tys. do ponad 22 tys. osób.

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W opiece nad chorymi leczonymi dializami ocena stanu odżywienia powinna być prowadzona systematycznie: u chorych dobrze odżywionych co 2-3 miesiące, a u pacjentów zagrożonych niedożywieniem co miesiąc.²¹ Systematyczna ocena stanu odżywienia i monitorowanie parametrów stanu zapalnego należą do standardowego i skutecznie prowadzonego leczenia nerkozastępczego.⁷

Wg Rutkowskiego i wsp.¹⁹ rozpoznawanie niedożywienia powinno być przeprowadzane na podstawie oceny stanu odżywienia wykonywanej (co 6–12 miesięcy) u chorych od III stadium przewlekłej choroby nerek.

Ocena stanu odżywienia obejmuje:

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

W pełnej ocenie stanu odżywienia należy uwzględnić wyniki rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych, takich jak: stężenie kreatyniny, mocznika, elektrolitów, wapnia i fosforanów.

Przesiewowa ocena stanu odżywienia, która ma na celu zakwalifikowanie chorych do grupy z ryzykiem niedożywienia lub niedożywionych, powinna być przeprowadzona na podstawie:

- badania SGA;
- pomiaru masy ciała oraz BMI;
- stężenia albuminy w surowicy.

Rekomendowane wartości wskaźników stanu odżywienia dla chorych z przewlekłą chorobą nerek wynoszą:

- BMI > 23,0;
- nPNA > 1,0 g/kg idealnej masy ciała/d.;
- stężenie albuminy w surowicy > 40,0 g/l;
- stężenie prealbuminy w surowicy > 0,3 g/l.

Kryteria rozpoznania niedożywienia lub ryzyka niedożywienia są następujące:¹⁹

- spożycie < 50% zalecanych ilości kalorii i białka w diecie;
- SGA — ocena ≤ 5 punktów;
- BMI < 23,0;
- obwód ramienia < 23,0 cm;
- nPNA < 1,0 g/kg idealnej masy ciała/d.;
- stężenie albuminy w surowicy < 38,0 g/l;
- stężenie prealbuminy w surowicy < 0,2 g/l.

Diagnoza niedożywienia wg dostępnych wytycznych klinicznych:

Wskaźnik	DOQI ²²	UK Renal Association ²²	EBPG ²³
poziom albuminy we krwi	+	(silny predyktor, ale często niezwiązany z poziomem odżywienia)	+
poziom prealbuminy we krwi	+		+
poziom cholesterolu we krwi			+
poziom kreatyniny w surowicy/indeks kreatyniny	+		
antropometria	+	+	+
miary techniczne, np. DXA	+		+
rzeczywista masa ciała		+	
procent masy ciała po dializie	+		
procent standardowej masy ciała skorygowana masa ciała wolna od obrzęku	+		
BMI		+	+
subiektywna ocena ogólna (SGA)	+	+	+
wywiad lub dziennik dotyczący diety	+		+
nPNA/PNA/PCR	+		+

1.1.6 Leczenie

Postępowanie w przypadku rozpoznania niedożywienia powinno obejmować:¹⁹

- zwiększenie podaży energii i składników pokarmowych w diecie pacjenta:
 - jeśli nie można zapewnić rekomendowanej podaży w diecie, powinno się zalecać suplementy diety;
 - w pierwszej kolejności powinno się zalecać produkty przeznaczone specjalnie dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (np. Renilon 4,0 dla chorych leczonych zachowawczo i Renilon 7,5 dla chorych dializowanych);
- żywienie dojelitowe i pozajelitowe:
 - przy braku możliwości prowadzenia żywienia drogą doustną lub w przypadku dalszego pogarszania się stanu odżywienia zaleca się stosowanie żywienia dojelitowego (sonda nosowo-żołądkowa lub przezskórna endoskopowa gastrostomia);
 - w przypadku nieskuteczności żywienia dojelitowego u niedożywionych chorych leczonych za pomocą hemodializy należy wprowadzić śródodializacyjne żywienie pozajelitowe (IDPN, Intradialytic Parenteral Nutrition) lub rozważyć całkowite żywienie pozajelitowe;
 - w przypadku niedożywienia u chorych dializowanych otrzewnowo istnieje możliwość zastosowania płynów z zawartością aminokwasów zamiast glukozy; w Polsce dostępny jest płyn Nutrineal PD4 (1,1% roztwór aminokwasów) zwykle stosowany raz na dobę podczas posiłku wysokokalorycznego, jako część schematu leczenia dializą otrzewnową;
- stosowanie leków anabolicznych:
 - w przypadku znacznego niedożywienia, opornego na interwencję żywieniową, można rozważyć stosowanie androgenów oraz octanu megesterolu;
 - pacjentów powinno się kontrolować podczas leczenia w celu uniknięcia działań niepożądanych stosowanych leków.

1.1.7 Wytyczne kliniczne – zalecenia żywieniowe dla osób dializowanych

Zidentyfikowano amerykańskie wytyczne DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiatives) dotyczące żywienia w przypadku przewlekłych chorób nerek i dializowania z 2000 roku, wytyczne EBPG z 2007 roku, koncentrujące się głównie na diagnostyce niedożywienia wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, oraz wytyczne praktyki klinicznej brytyjskiego towarzystwa z lat 2009-2010.^{22,23,24} Nie zidentyfikowano istotnych różnic pomiędzy zaleceniami uwzględnionymi w poszczególnych wytycznych.

1.1.7.1 Białko

Według DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiatives) oraz UK Renal Association pacjentom hemodializowanym należy dostarczyć białko w ilości 1,2 g/kg m.c./dobę.^{14,15,22} Połowa zalecanej podaży białka powinna odznaczać się wysoką wartością biologiczną. Źródłem takiego białka jest białko pochodzenia zwierzęcego: mleko i jego przetwory, drób (indyk, kurczak), ryby, białko jaj. Ze względu na dużą zawartość potasu i fosforu nie jest wskazane spożywanie białka roślinnego, zawartego w suchych roślinach strączkowych (np. fasola, groch, soja, soczewica). Pacjenci leczeni dializą otrzewnową powinni otrzymywać 1,2-1,5 g białka/kg m.c./dobę, ze względu na jego utratę do płynu dializacyjnego. W czasie zapalenia otrzewnej należy zwiększyć podaż białka do 1,4-1,6 g/kg m.c.^{7,5,25}

1.1.7.2 Podaż energii

Według DOQI u pacjentów hemodializowanych zapotrzebowanie energetyczne wynosi ok. 35 kcal/kg m.c./dobę (35 kcal/kg m.c./dobę u pacjentów < 60. r.ż. i 30-35 kcal/kg m.c./dobę u pacjentów ≥ 60. r.ż.). Przy wyliczaniu dziennego zapotrzebowania energetycznego należy uwzględnić wiek chorego, rodzaj wykonywanego wysiłku fizycznego, choroby współistniejące oraz rodzaj dializy.²² Wytyczne UK Renal Association wskazują na konieczność dostarczenia 30-35 kcal/kg m.c./dobę w zależności od wieku pacjenta i stopnia jego aktywności fizycznej. Węglowodany powinny pokrywać 50%, zaś tłuszcze 30% dziennego zapotrzebowania energetycznego. Zaleca się stosowanie raczej wielocukrów niż cukrów prostych oraz ograniczenie produktów wysokotłuszczowych ze względu na skłonność do hipertrójglicydemii i upośledzoną tolerancję glukozy. Wskazane jest spożywanie kasz, makaronów, innych produktów zbożowych oraz tłuszczów pochodzenia roślinnego.^{7,26,27}

1.1.7.3 Tłuszcze

Wśród pacjentów dializowanych spożycie tłuszczów powinno pokryć 30% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a tłuszcze nasycone powinny stanowić poniżej 10% całej ich podaży. Stosunek ilości tłuszczów wielonienasyconych do nasyconych powinien wynosić ok. 2:1.²⁷ Stąd wskazane jest spożywanie głównie tłuszczów roślinnych zawierających nienasycone kwasy tłuszczowe. Ze względu na dużą zawartość cholesterolu, przeciwwskazane są tłuszcze zwierzęce (smalec, masło, tłuste wędliny, majonez oraz tłusty nabiał).⁷

1.1.7.4 Sód i woda

Pacjentom leczonym nerkozastępczo zaleca się ograniczenie soli do 5 g/dobę. Ilość przyjmowanych płynów powinna być uzależniona od ilości oddawanego moczu. Przy całkowitym bezmoczu podaż płynów musi być ograniczona tylko do tzw. strat nieuniknionych rzędu 500-700 ml/dobę. Pacjent codziennie powinien kontrolować ilość wypijanych płynów. Przyrost masy ciała pomiędzy kolejnymi dializami nie powinien być większy niż 2 kg. Podaż płynów należy zwiększyć w okresie gorączki, wymiotów, biegunki lub obfitego pocenia się.^{7,26,28}

1.1.7.5 Potas

Zawartość potasu w diecie pacjentów hemodializowanych nie powinna przekraczać 2 g/dobę, a u chorych dializowanych otrzewnowo – 4 g/dobę. Należy ograniczyć podaż owoców i warzyw. Nie powinno się wykorzystywać wywarów mięsnych i warzywnych. Nadmierne spożycie potasu może spowodować niebezpieczną dla życia pacjenta hiperkaliemię.^{7,26,28}

1.1.7.6 Wapń

Dieta chorych dializowanych powinna być bogata w wapń, tj. dostarczać 1,0-1,5 g/dobę. Ze względu na fakt, iż większość produktów spożywczych o dużej zawartości wapnia zawiera również znaczne ilości fosforu, który powinien być ograniczany w diecie chorych dializowanych, konieczna jest suplementacja wapnia drogą doustną.^{7,29,30}

1.1.7.7 Fosfor

W okresie dializ chorych obowiązuje dieta z niską zawartością fosforu – 800-1000 mg/dobę. Eliminacja z diety produktów zawierających fosfor jest bardzo trudna, gdyż fosfor jest obecny niemal w każdym produkcie spożywczym, a produkty zawierające wysokiej wartości białko są zarazem bogate w fosfor. Niezbędne jest ograniczenie spożycia pokarmów szczególnie bogatych w fosfor, tj.: ryb, podrobów, mięsa, drobiu, wędlin, żółtek jaj, serów żółtych i topionych, mleka w proszku, grzybów. Oprócz ograniczeń dietetycznych należy stosować leki wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym, np. wodorotlenek glinu i węglan wapnia, które należy przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem lub w trakcie posiłku.^{7,29,30}

1.1.7.8 Witaminy

U chorych dializowanych najczęściej stwierdza się niedobór witamin rozpuszczalnych w wodzie. Wynika to z utraty witamin w czasie dializy i niedostatecznego ich spożycia.

Zaleca się suplementację witamin z grupy B, kwasu foliowego, witaminy C. Nie należy podawać witaminy A z uwagi na to, że nie jest ona usuwana podczas dializy i u chorych dializowanych obserwuje się wysokie poziomy tej witaminy w surowicy krwi. Również niewskazana jest dodatkowa suplementacja pozostałych rozpuszczalnych w tłuszczach witamin: D, E, K.⁷

1.1.7.9 Żywienie dojelitowe

W celu poprawy stanu odżywienia preferuje się w każdym przypadku podaż substancji odżywczych do przewodu pokarmowego. Jest to fizjologiczna droga przyswajania pokarmów, ponadto najkorzystniejsza finansowo.³⁰ Obecnie dostępna jest duża liczba preparatów specjalnie opracowanych dla pacjentów z PChN i leczonych dializami, np. Salvipectid nephro firmy Salvia, preparaty firmy Nutricia. Można je podawać doustnie lub dojelitowo.⁷

Według wytycznych DOQI, suplementy diety należy podawać, gdy nie można dostarczyć wystarczającej ilości białka i energii z pożywienia. Przed podaniem suplementów należy dokonać oceny odżywienia. Czas niedostatecznego odżywienia, po którym powinno się wprowadzić suplementację, może trwać od kilku dni do 2 tygodni w zależności od stanu klinicznego pacjenta, stopnia niedożywienia i stopnia niedostatecznego przyjmowania składników odżywczych. Wszelkie odwracalne lub możliwe do wyleczenia stany, które mogłyby wpływać na apetyt lub niedożywienie, powinny być eliminowane lub leczone.³¹

1.1.7.10 Ketokwasy

Ketokwasy wpływają korzystnie na stan odżywienia pomimo stosowania diety niskobiałkowej. Stosując dostępne w handlu doustne diety bogate w keto- i alfahydroksyanalogi aminokwasów łącznie z dietą niskobiałkową można poprawić bilans azotowy pacjenta, obniżyć poziom mocznika, uzyskując korzystny wpływ na metabolizm węglowodanów i lipidów.^{7,32,33}

1.1.7.11 Żywienie pozajelitowe IDPN

Żywienie pozajelitowe (IDPN; intradialytic total parenteral nutrition) jest wskazane u pacjentów dializowanych, u których nie można pokryć w inny sposób zapotrzebowania kalorycznego.³¹ Żywienie IDPN stosuje się u pacjentów w czasie dializy przez kilka miesięcy. Preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym to np. Nutren 2,0 Diet, Resorce Plus, TwuCal HN, Nepro I, Osmolite. Preparaty o osmolarności nieprzekraczającej 600-800 mOsm/l mogą być podawane do żyły obwodowej. Natomiast ciągłe całkowite odżywianie pozajelitowe (TPN – Total Parenteral Nutrition) jest stosowane u pacjentów z poważnym deficytem stanu odżywienia, którzy nie mogą

otrzymać odpowiedniego odżywiania drogą doustną, dojelitową lub pozajelitową (IDPN).⁷

1.2 Interwencja

Renilon 7,5 to dieta dla pacjentów z niewydolnością nerek w okresie dializoterapii, kompletna, hiperkaloryczna, bogatobiałkowa, w postaci napoju mlecznego o smaku morelowym lub karmelowym, do podawania doustnego.

Charakterystyka:

- Wysoka zawartość białka, odpowiednia dla pacjentów podczas dializoterapii.
- Obniżony poziom składników mineralnych: Na, K, Cl, Ca, P, Mg.
- Zwiększony poziom przeciwutleniaczy (karotenoidy, wit. E, selen).
- Źródłem węglowodanów są wolno wchłaniane maltodekstryny.
- Bezresztkowa.
- Niska zawartość laktozy.
- Bezglutenowa.

Wskazania:

Leczenie żywieniowe pacjentów z niewydolnością nerek podczas dializoterapii.

Przeciwwskazania:

Nie stosować u dzieci poniżej 3. roku życia oraz u pacjentów z galaktozemią. Nie podawać dożylnie.

Sposób użycia:

Produkt gotowy do spożycia. Najlepiej podawać schłodzony. Pić powoli między posiłkami.

Dawkowanie:

1-3 kartoniki po 125 ml dziennie lub zgodnie z zaleceniami lekarza.

Skład na 100 ml:

Substancje odżywcze	Jednostki	Wartości
Wartość energetyczna	kJ/kcal	840/200
Białko	g	7,5
% energii		15
Węglowodany, w tym:		
- cukry proste	g	20,0
- dwucukry	g	4,8
- laktoza	g	0,06
% energii		40,1
Tłuszcz, w tym:	g	10,0
- kw. tłuszczowe nasycone	g	0,9
% energii		44,9
Błonnik pokarmowy	g	-
Składniki mineralne		
Na	mg	59
K	mg	22
Cl	mg	11
Ca	mg	9
P	mg	3
Mg	mg	1
Fe	mg	2,0
Zn	mg	2,0
Cu	µg	405
Mn	mg	0,75
F	mg	0,20
Mo	µg	15
Se	µg	16
Cr	µg	12
I	µg	28
Witaminy		
Wit. A	µg RE	-
Karotenoidy	mg	0,45
Wit. D	µg	-
Wit. E	mg α-TE	5,0
Wit. K	µg	11
Tiamina	mg	0,30
Ryboflawina	mg	0,38
Niacyna	mg NE	3,6
Kwas pantotenowy	mg	1,1
Wit. B6	mg	1,0
Kwas foliowy	µg	100
Wit. B12	µg	0,47
Biotyna	µg	8,0
Wit. C	mg	6,0
Inne		
Cholina	mg	40
L-Karnityna	mg	15
Tauryna	mg	15
Osmolarność	mOsmol/l	410
Potencjalny nerkowy ładunek osmotyczny	mOsmol/l	455

1.3 Komparatory

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi AOTM dotyczącymi oceny technologii medycznych (wersja 2.1), komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Wytyczne definiują istniejącą praktykę jako sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Wytyczne zalecają również przeprowadzenie porównania z innymi komparatorami, w tym z technologią: najczęściej stosowaną, najtańszą i najskuteczniejszą zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.³⁴

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi postępowania w przypadku niedożywienia pacjentów poddawanych hemodializie, u chorych dializowanych, u których wystąpi niedożywienie o stopniu lekkim i umiarkowanym, wystarczającym postępowaniem jest stosowna modyfikacja diety. W przypadku niedożywienia o znacznym stopniu, należy wprowadzić suplementację aminokwasów oraz substancji energetycznych w postaci doustnej, dojelitowej lub pozajelitowej, w zależności od stanu, w jakim znajduje się pacjent.^{19,35}

Jako że postępowaniem pierwszego rzutu jest zazwyczaj stosowanie odpowiedniej diety, komparatorem dla analizowanej interwencji powinna być standardowa dieta, niewzbogacona suplementami.

1.4 Analizowane punkty końcowe

Punkty końcowe analizowane w badaniach to:

- skuteczność leczenia:
 - zmiana w miarach biochemicznych i antropometrycznych mierzona w 3. miesiącu w porównaniu do wartości wyjściowych:
 - nPCR – znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek (ang. *normalized Protein Catabolism Rate*)
 - albuminy w surowicy krwi,
 - prealbuminy w surowicy krwi,
 - CRP w surowicy krwi,
 - BMI,
 - % tłuszczu w masie ciała,
 - masa ciała bez tłuszczu;
 - subiektywna ocena stanu odżywienia (SGA, ang. *subjective global assessment*);
- bezpieczeństwo leczenia:
- jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy generycznych i specyficznych.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz wpływu na jakość życia pacjentów, preparatu Renilon 7,5 (Nutricia) w porównaniu ze standardową dietą niewzbogaconą suplementami wśród pacjentów hemodializowanych z rozpoznanym niedożywieniem.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">• Hemodializowani dorośli pacjenci z rozpoznanym niedożywieniem.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">• Renilon 7,5.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Standardowa dieta, niewzbogacona suplementami.
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• Ocena skuteczności:<ul style="list-style-type: none">○ zmiana w miarach biochemicznych i antropometrycznych;○ zmiana stanu odżywienia;○ podaż substancji odżywczych;○ podaż fosforanów;• Jakość życia;• Działania niepożądane.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination.

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię poszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w Aneksie 1. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych,
- <http://www.clinicaltrials.gov/>, <http://www.controlled-trials.com/>.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.P., M.F.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych: 06.08.2012.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod względem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - pacjenci hemodializowani z rozpoznany niedożywieniem.
- Badana interwencja:
 - Renilon 7,5.
- Komparatory bezpośrednie:
 - standardowa dieta, niewzbogacona suplementami.
- Badane punkty końcowe:
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - zmianę w przyjmowanych wartościach odżywczych;
 - zmianę w miarach biochemicznych i antropometrycznych;
 - SGA;
 - bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych);
 - jakość życia.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

Populacja badana:

- zdrowi ochotnicy.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, niekontrolowane, opisy przypadków.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.P.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.F.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad.³⁶ Prace oceniano także pod kątem:

- liczebność badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.P., M.F.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

Poniżej opisano strategię analizy badań włączonych do opracowania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.*

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95%CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95%CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako < 0,05, różnicę efektu wyliczono dla p=0,049. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Microsoft Excel 2007.

* We włączonych do opracowania badaniach brak jest szczegółowych danych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

4 Wyniki

4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwania baz danych, 6 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 4 pełne teksty badań zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 2 prace, które opisywały 2 kontrolowane badania kliniczne, w tym jedno badanie z randomizacją (badanie Fouque 2008) oraz jedno badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci dializowani bez niedożywienia (Małgorzewicz 2011).

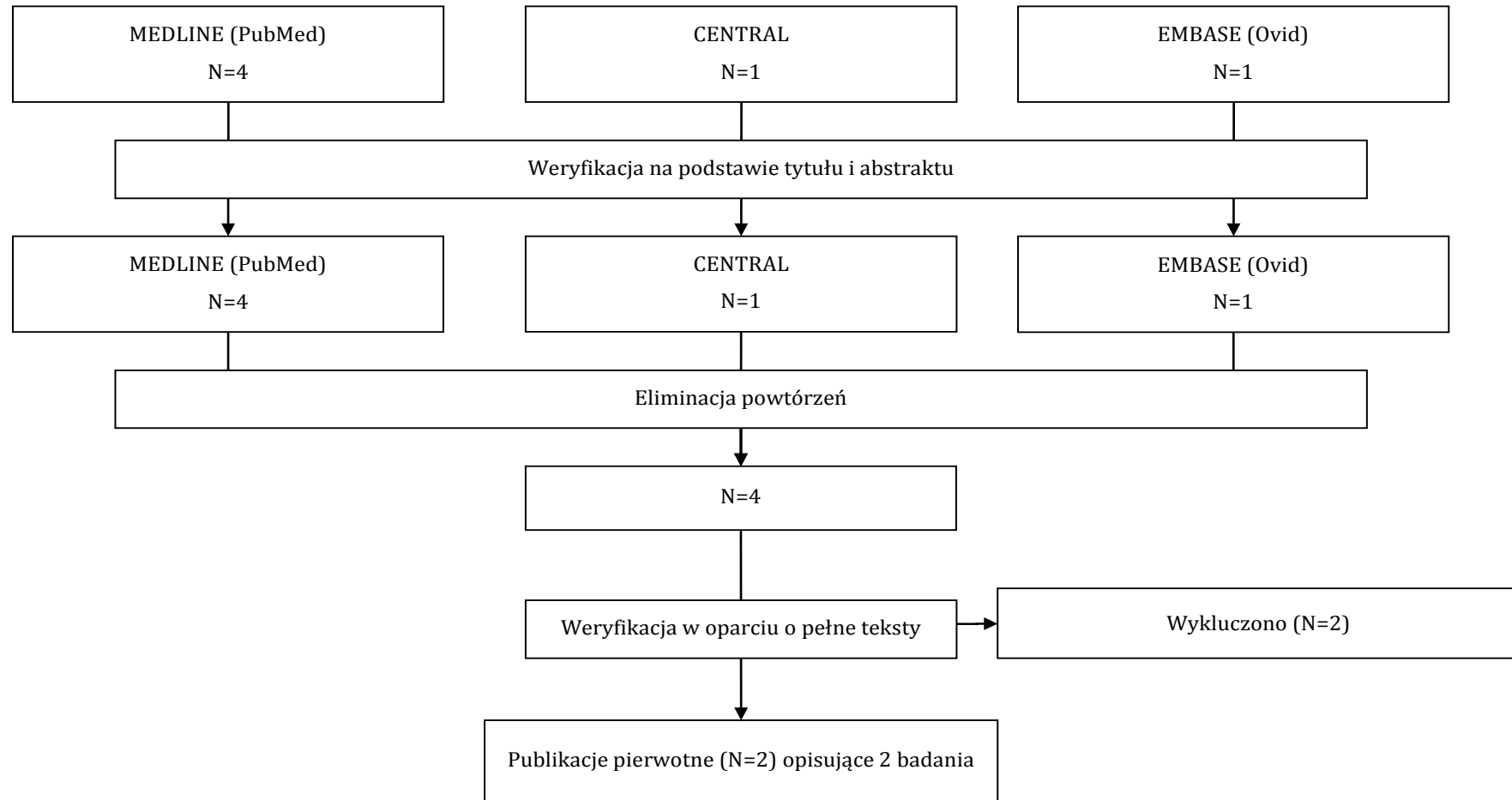
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w Aneksie 7.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (M.P., M.F.) w zakresie selekcji prac.

Rycina 1. Selekcja badań.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

Do analizy zakwalifikowano dwa badania kliniczne: Fouque 2008 oraz Małgorzewicz 2011.

Badanie Fouque 2008 opisano jako randomizowane, ale nie opisano procesu randomizacji. Drugie włączone badanie – Małgorzewicz 2011 – było badaniem nierandomizowanym – pacjentów kwalifikowano do grup ze względu na stan odżywienia (do grupy preparatu Renilon kwalifikowano pacjentów, u których stwierdzono niedożywienie, natomiast do grupy kontroli – pacjentów dobrze odżywionych).

Żadne z badań włączonych do analizy nie było zaślepione – oba przeprowadzono metodą otwartej próby.

Badanie Fouque 2008 było badaniem wieloośrodkowym – przeprowadzono je w 18 ośrodkach na terenie Francji, Niemiec i Szwajcarii, natomiast badanie Małgorzewicz 2011 przeprowadzono w dwóch ośrodkach w Polsce (Gdańsk).

Populację w badaniu Fouque 2008 stanowiło 86 hemodializowanych pacjentów (46 w grupie preparatu Renilon i 40 w grupie kontrolnej) z łagodnym niedożywieniem. W badaniu Małgorzewicz 2011 populację stanowiło 52 hemodializowanych pacjentów (27 w grupie preparatu Renilon i 25 w grupie kontrolnej). Do grupy preparatu Renilon kwalifikowano pacjentów niedożywionych, natomiast do grupy kontrolnej – pacjentów dobrze odżywionych.

Horyzont czasowy w obu włączonych do analizy badaniach wynosił 3 miesiące.

Średnia wieku pacjentów w badaniach włączonych do opracowania wynosiła 67 lat. Średnio 55% populacji stanowiły kobiety (odpowiednio: 46,5% w badaniu Fouque 2008 i 63,5% w badaniu Małgorzewicz 2011).

Podsumowując, jakość obu badań nie jest porównywalna ze względu na odmienną metodykę. Jakość badania randomizowanego była umiarkowana (JADAD = 2), przy czym dodatkowo należy podkreślić stosunkowo małą liczebność próby badanej oraz niekompletną prezentację wyników, co powoduje że jakość dowodów pochodzących z tego badania należy uznać za niską. Jakość badania bez randomizacji została oceniona w skali NOS, tj. skali dla badań obserwacyjnych, ponieważ w badaniu tym grupa kontrolna miała odmienną charakterystykę kliniczną w stosunku do grupy badanej (pacjenci bez niedożywienia). Metodyka tego badania (badanie bez randomizacji) i stosunkowo niska liczebność próby ograniczają jakość dowodów pochodzących z tego badania. Ograniczeniem obu badań jest również krótki okres obserwacji, co w przypadku leczenia żywieniowego w chorobie przewlekłej stanowi istotny element niepewności przedstawionych wyników, szczególnie w kontekście długoterminowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

5 Badania wtórne

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

6 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

6.1 Fouque 2008

Badanie Fouque 2008 to randomizowane, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby wykonane na grupie 86 hemodializowanych pacjentów z niskim spożyciem protein. 40 pacjentów zostało losowo przypisanych do grupy kontrolnej (standardowa opieka medyczna), natomiast 46 pacjentów przypisano do grupy preparatu Renilon 7,5 (dwa 125-ml opakowania preparatu dziennie przez 3 miesiące). Mierzono ilość spożywanego pokarmu, stężenie albuminy i prealbuminy we krwi, obecność nPNA, białko C-reaktywne, Subiektywną Ocenę Stanu Odżywienia (*Subjective Global Assessment, SGA*) oraz jakość życia w momencie włączenia do badania oraz po 3 miesiącach (formularz SF-36).

Analizę danych przeprowadzono w dwóch wariantach – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention to treat; ITT*) oraz zgodnie z protokołem (*per protocol; PP*).

6.2 Małgorzewicz 2011

Badanie Małgorzewicz 2011 miało na celu oszacowanie wpływu doustnej suplementacji na stan odżywienia niedożywionych, hemodializowanych pacjentów w zależności od obecności stanu zapalnego. Włączono do niego 30 hemodializowanych pacjentów z niedożywieniem białkowo-energetycznym oraz 25 dobrze odżywionych hemodializowanych pacjentów. Pierwsza grupa przyjmowała Renilon 7,5 w doustnej dawce 125 mL dwa razy dziennie przez 3 miesiące. Stan odżywienia określano na podstawie wartości wskaźnika BMI, Subiektywnej Oceny Stanu Odżywienia (*Subjective Global Assessment, SGA*), stężenia albuminy i prealbuminy we krwi. Intensywność stanu zapalnego mierzono za pomocą białka C-reaktywnego i interleukiny-6. Stężenia leptyny i adiponektyny również były mierzone.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

7.1 Skuteczność terapii

Skuteczność suplementacji mierzono w dostępnych badaniach za pomocą Skali Subiektywnej Oceny Stanu Odżywienia (SGA), miar biochemicznych oraz miar antropometrycznych.

Stan odżywienia mierzono na 7-punktowej skali SGA (ang. *Subjective Global Assessment*), na której wynik 7 lub 6 oznaczał dobry status odżywienia, wynik pomiędzy 5 i 3 oznaczał łagodne niedożywienie, natomiast wynik równy 2 lub 1 wskazywał na ciężkie niedożywienie.³⁷

Wśród miar biochemicznych ocenianych w dostępnych badaniach znalazły się takie wskaźniki, jak poziom albuminy i prealbuminy, białko C-reaktywne, poziom interleukiny-6, cholesterolu, lipoproteiny o niskiej gęstości, lipoproteiny o wysokiej gęstości, triglicerydów, leptyny, adiponektyny, nPNA (nPCR).

Do ocenianych w badaniach miar antropometrycznych można zaliczyć wskaźnik BMI, znormalizowany współczynnik katabolizmu białka, masę ciała, procent tłuszczu, suchą masę ciała i beztłuszczową masę ciała.

7.1.1 Subiektywna Ocena Stanu Odżywienia (SGA-7)

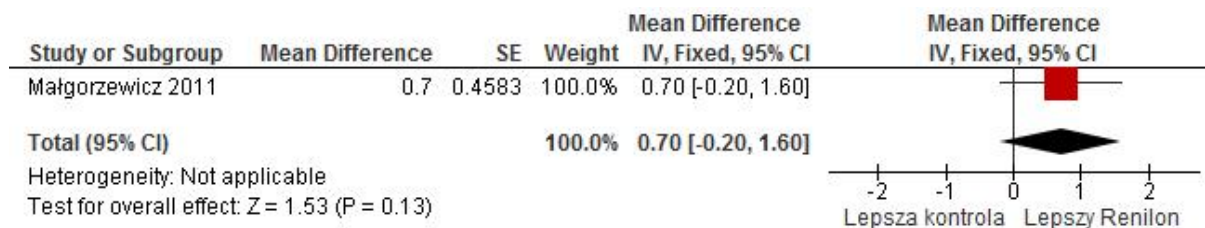
Zmiana oceny na siedmiostopniowej skali SGA pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 1 i Rycina 2.

Tabela 1. Stan odżywienia – zmiana w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	-0,1	1,20	25	-0,8	2,03	0,7 (-0,2; 1,6)	0,127

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 2. Stan odżywienia – zmiana w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



W badaniu Fouque 2008 zmianę w zakresie Subiektywnej Oceny Stanu Odżywienia wyrażono za pomocą mediany, rozstępu międzykwartylowego oraz zakresu wyników i przedstawiono na wykresie. Wyniki były mierzone w momencie włączenia pacjentów do badania oraz po 3 miesiącach. Autorzy podali, że przedstawiają łączne wyniki dla analizy intention to treat i per protocol na jednym wykresie, ale w rzeczywistości przedstawili tylko wyniki dla jednej z tych populacji (analitycy przypuszczają, że są to wyniki dla populacji per protocol), co uniemożliwia jednoznaczną identyfikację danych.

Tabela 2. Stan odżywienia w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon vs placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola		
	N	Wyjściowy (mediana)	Końcowy (mediana)	N	Wyjściowy (mediana)	Końcowy (mediana)
Fouque 2008	46	4	6*	40	5	4

* zmiana pomiędzy grupami w analizie PP – wynik osiągnął istotność statystyczną ($p < 0,05$).

W grupie preparatu Renilon odnotowano wzrost mediany wyniku na siedmiostopniowej skali Subiektywnej Oceny Stanu Odżywienia o 2, odpowiadający zmniejszeniu ryzyka niedożywienia z lekkiego-umiarkowanego na brak ryzyka.

W grupie kontrolnej odnotowano spadek mediany wyniku na siedmiostopniowej skali Subiektywnej Oceny Stanu Odżywienia o 1, odpowiadający zwiększeniu ryzyka niedożywienia w obrębie kategorii lekkie-umiarkowane ryzyko niedożywienia.

7.1.2 Przyjmowane wartości odżywcze

7.1.2.1 Kalorie

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany poziomu całkowitej przyjmowanej energii (kalorii) pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Fouque 2008 pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących

Renilon i kontrolną grupą pacjentów zarówno w analizie intention to treat, jak i w analizie per protocol – Tabela 3 oraz Rycina 3 i Rycina 4.

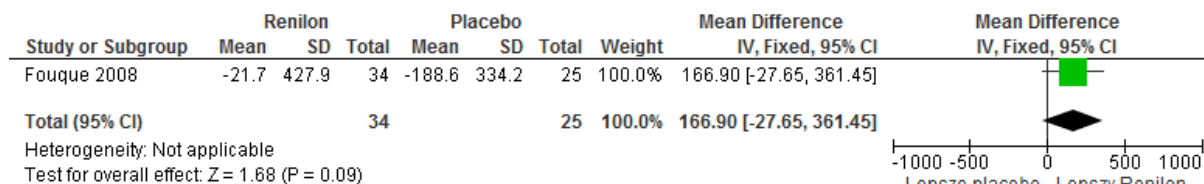
Autorzy badania w formie graficznej przedstawili wyniki dt. poziomu suplementacji energetycznej w przeliczeniu na kg masy ciała. Badanie wykazało, że pacjenci otrzymujący Renilon mają istotnie wyższy wzrost suplementacji energetycznej w przeliczeniu na kg m.c. w stosunku do grupy kontrolnej, jak również istotnie wyższy poziom suplementacji energii w 3 miesiącu w stosunku do grupy kontrolnej.

Dodatek produktu Renilon do diety zwiększał spożycie energii o 7,4 kcal/kg m.c./dobę w grupie Renilonu. Pacjenci przyjmujący suplement byli w stanie osiągnąć wartości spożycia energii równe $30,3 \pm 7,2$ kcal/kg m.c./dobę.

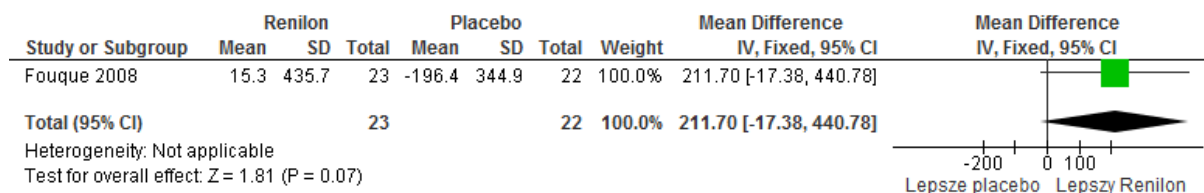
Tabela 3. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kcal/d]	SD	N	Średnia [kcal/d]	SD		
Fouque 2008 (ITT)	34	-21,7	427,9	25	-188,6	334,2	-166,90 (-27,65; 361,45)	0,09
Fouque 2008 (PP)	23	-15,3	435,7	22	-196,4	344,9	211,70 (-17,38; 440,78)	0,07

Rycina 3. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.



Rycina 4. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.



7.1.2.2 Białko

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany poziomu całkowitego przyjmowanego białka pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3.

miesiącu badania Fouque 2008 pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon i kontrolną grupą pacjentów zarówno w analizie intention to treat, jak i w analizie per protocol – Tabela 4 oraz Rycina 5 i Rycina 6.

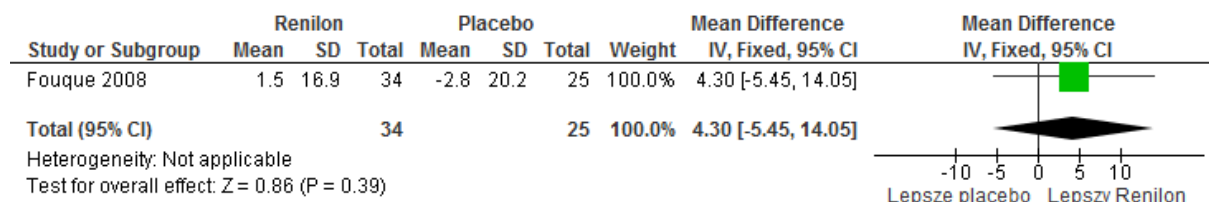
Autorzy badania w formie graficznej przedstawili wyniki dt. poziomu suplementacji białka w przeliczeniu na kg masy ciała. Badanie wykazało, że pacjenci otrzymujący Renilon mają istotnie wyższy wzrost suplementacji białka w przeliczeniu na kg m.c. w stosunku do grupy kontrolnej.

Dodatek produktu Renilon do diety zwiększał spożycie protein o 0,3 g protein/kg m.c./dobę w grupie Renilonu. Pacjenci przyjmujący suplement byli w stanie osiągnąć wartości spożycia energii równe $1,22 \pm 0,4$ g protein/kg m.c./dobę.

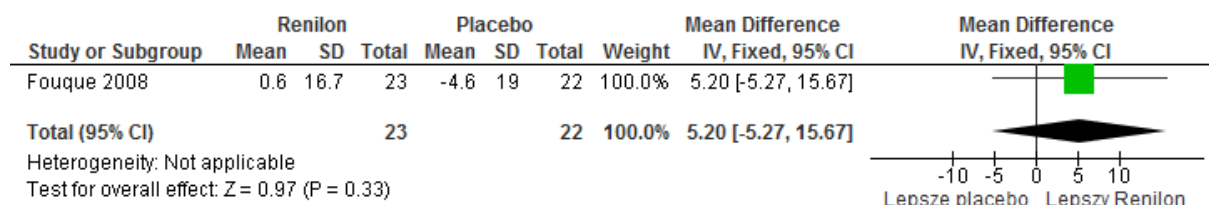
Tabela 4. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [g/d]	SD	N	Średnia [g/d]	SD		
Fouque 2008 (ITT)	34	1,5	16,9	25	-2,8	20,2	4,30 (-5,45; 14,05)	0,39
Fouque 2008 (PP)	23	0,6	16,7	22	-4,6	19,0	5,20 (-5,27; 15,67)	0,33

Rycina 5. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.



Rycina 6. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.



7.1.2.3 Fosfor

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany poziomu całkowitego przyjmowanego fosforu pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3.

miesiącu badania Fouque 2008 pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon i kontrolną grupą pacjentów zarówno w analizie intention to treat, jak i w analizie per protocol – Tabela 5, Tabela 6 oraz Rycina 7.

Autorzy badania w formie graficznej przedstawili wyniki dt. poziomu przyjętego fosforu w przeliczeniu na kg masy ciała. Badanie wykazało, że pacjenci otrzymujący Renilon mają porównywalny poziom przyjętego fosforu w przeliczeniu na kg m.c. w stosunku do grupy kontrolnej.

Zarówno w jednej, jak i w drugiej grupie poziom fosforu pozostał poniżej rekomendowanego górnego limitu 1000 mg/dobę pomimo wzrostu spożycia protein w grupie Renilonu.

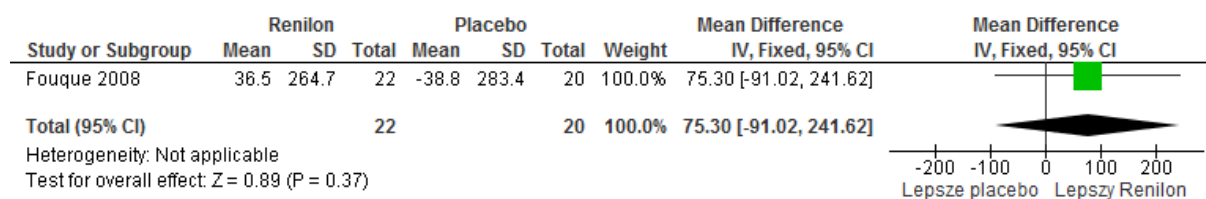
Tabela 5. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana [mg/d]	Zakres	N	Mediana [mg/d]	Zakres		
Fouque 2008 (ITT)	33	39	-545-563	23	-80,2	-404-1378	-	-

Tabela 6. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/d]	SD	N	Średnia [mg/d]	SD		
Fouque 2008 (PP)	22	36,5	264,7	20	-38,8	283,4	75,30 (-91,2; 241,61)	0,37

Rycina 7. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.



7.1.3 Parametry biochemiczne

7.1.3.1 Poziom albumin

Zmiana poziomu albumin pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była na korzyść grupy

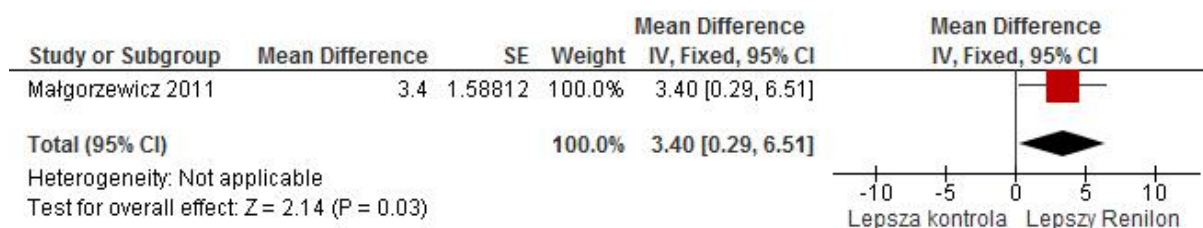
pacjentów przyjmujących Renilon w stosunku do kontrolnej grupy pacjentów (w grupie preparatu Renilon odnotowano wzrost poziomu albumin we krwi wynoszący średnio 2,3 g/dl, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano spadek poziomu albumin wynoszący średnio 1,1 g/dl; MD=3,4 [95% CI: 0,29; 6,51], p=0,032) – Tabela 7 i Rycina 8.

Tabela 7. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [g/dl]	SD*	N	Średnia [g/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	2,3	4,82	25	-1,1	6,56	3,4 (0,29; 6,51)	0,032

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 8. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



W badaniu Fouque 2008 poziom albumin raportowano w postaci mediany wartości zmiany po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie intention to treat w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0 g/l (zakres: -9,7-7,4), natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła -0,7 g/l (zakres: -8,4-14,9). W analizie per protocol w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0 g/l (zakres: -5,0-7,4), natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła 0 g/l (zakres: -8,4-14,9). Dla obu populacji różnica zmiany pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (statystyki nie zostały pokazane przez autorów publikacji).

Tabela 8. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana [g/l]	Zakres	N	Mediana [g/l]	Zakres		
Fouque 2008 (ITT)	46	0	-9,7-7,4	38	-0,7	-8,4-14,9	-	-
Fouque 2008 (PP)	29	0	-5,0-7,4	35	0	-8,4-14,9	-	-

7.1.3.2 Poziom prealbumin

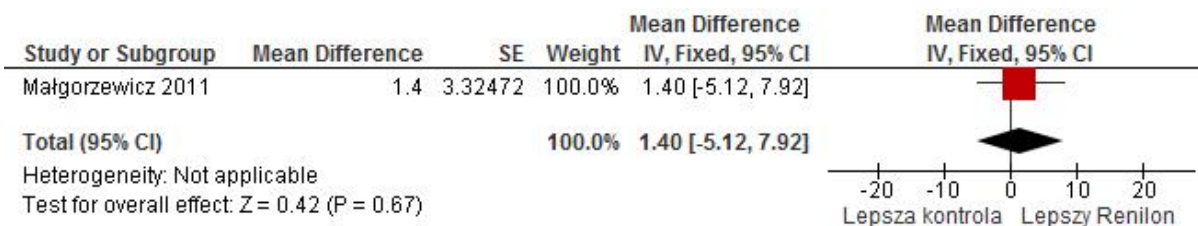
Zmiana poziomu prealbumin pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 9 i Rycina 9.

Tabela 9. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/dl]	SD*	N	Średnia [mg/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	5,7	12,90	25	4,3	10,89	1,4 (-5,12; 7,92)	0,674

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 9. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



W badaniu Fouque 2008 poziom prealbumin przedstawiono w postaci mediany wartości zmiany po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie intention to treat w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 15 mg/l, zakres -160,0-110,0, natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła 0 mg/l, a zakres -200,0-220,0. W analizie per protocol w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 18 mg/l (zakres: -100,0-110,0), natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła 0 mg/l (zakres: -200,0-220,0). Dla obu populacji różnica zmiany pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (statystyki nie zostały pokazane przez autorów publikacji).

Tabela 10. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana [mg/l]	Zakres	N	Mediana [mg/l]	Zakres		
Fouque 2008 (ITT)	45	15	-160,0-110,0	39	0	-200,0-220,0	-	-
Fouque 2008 (PP)	29	18	-100,0-110,0	36	0	-200,0-220,0	-	-

7.1.3.3 Białko C-reaktywne (CRP)

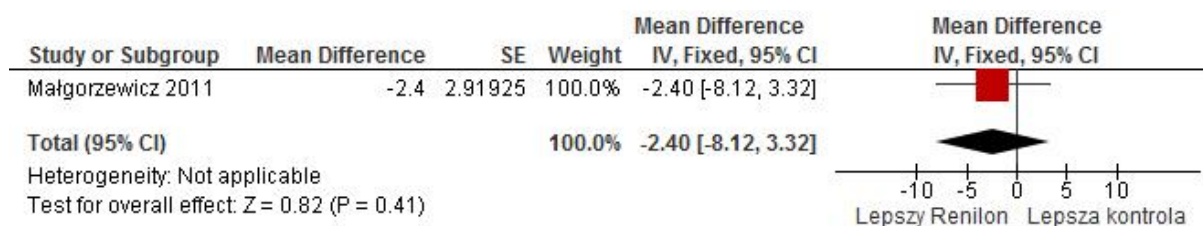
Zmiana poziomu białka C-reaktywnego pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 11 i Rycina 10.

Tabela 11. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/l]	SD*	N	Średnia [mg/l]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	-0,6	13,56	25	1,8	5,58	-2,4 (-8,12; 3,32)	0,411

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 10. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



W badaniu Fouque 2008 poziom białka C-reaktywnego przedstawiono w postaci mediany wartości zmiany po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie intention to treat w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0 mg/l, a zakres -81,0-59,0, natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła -0,4 mg/l, a zakres -67,8-136,0. W analizie per protocol w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0

mg/l (zakres: -13,0-33,7), natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła -0,5 mg/l (zakres: -67,8-136,0). Dla obu populacji różnica zmiany pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (statystyki nie zostały pokazane przez autorów publikacji).

Tabela 12. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana [mg/l]	Zakres	N	Mediana [mg/l]	Zakres		
Fouque 2008 (ITT)	44	0	-81,0-59,0	39	-0,4	-67,8-136,0	-	-
Fouque 2008 (PP)	29	0	-13,0-33,7	36	-0,5	-67,8-136,0	-	-

7.1.3.4 Interleukina-6

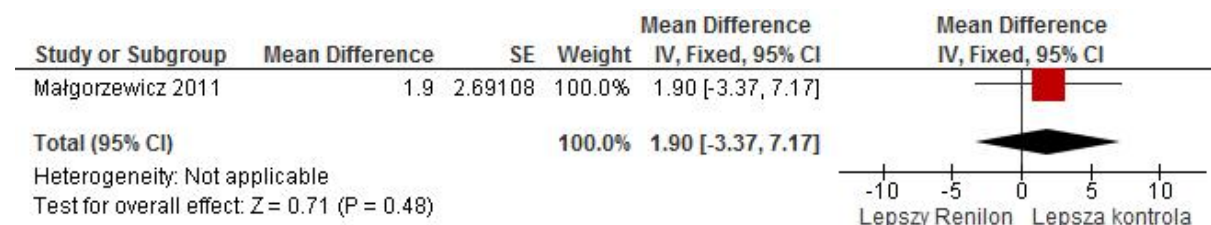
Zmiana poziomu interleukiny-6 pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 13 i Rycina 11.

Tabela 13. Zmiana poziomu interleukiny-6 – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [pg/ml]	SD*	N	Średnia [pg/ml]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	1,5	10,88	25	-0,4	8,23	1,9 (-3,37; 7,17)	0,480

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 11. Zmiana poziomu interleukiny-6 – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.5 Całkowity cholesterol

Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była

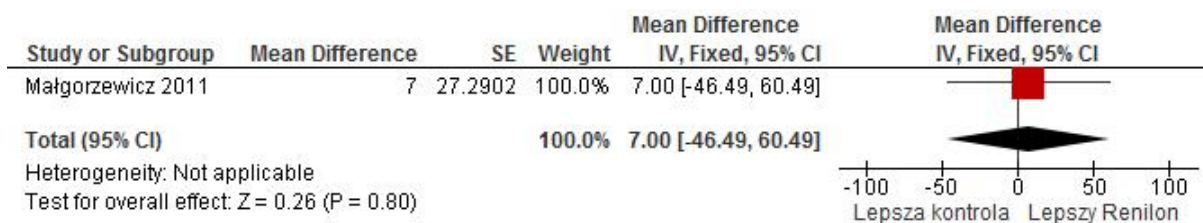
porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 14 i Rycina 12.

Tabela 14. Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/dl]	SD*	N	Średnia [mg/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	-7	-5,76	25	-14	131,72	7 (-46,49; 60,49)	0,798

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 12. Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.6 Lipoproteina o niskiej gęstości (LDL)

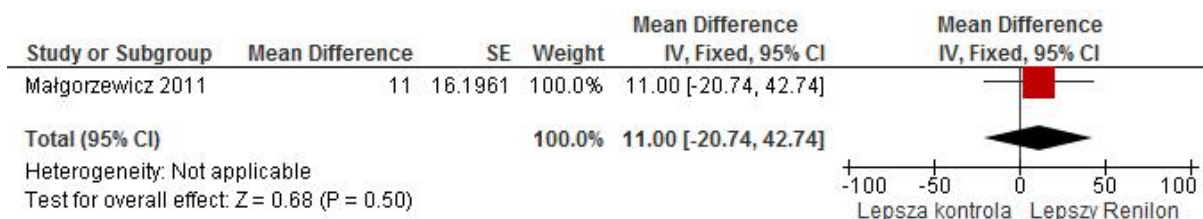
Zmiana poziomu lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL) pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 15 i Rycina 13.

Tabela 15. Zmiana poziomu LDL – Renilon versus placebo badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/dl]	SD*	N	Średnia [mg/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	9	71,70	25	-2	39,04	11 (-20,74; 42,74)	0,497

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 13. Zmiana poziomu LDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.7 Lipoproteina o wysokiej gęstości (HDL)

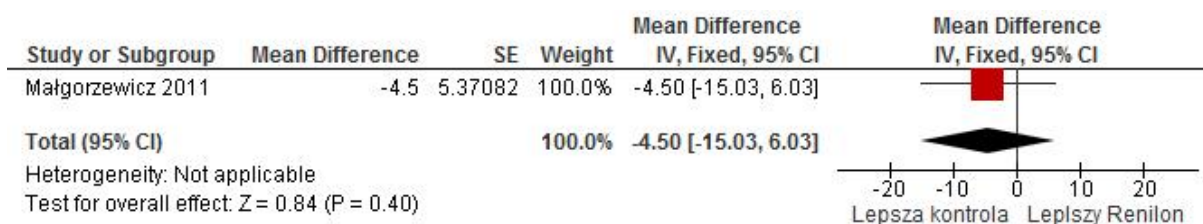
Zmiana poziomu lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 16 i Rycina 14.

Tabela 16. Zmiana poziomu HDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/dl]	SD*	N	Średnia [mg/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	-7	20,65	25	-2,5	17,83	-4,5 (-15,03; 6,03)	0,402

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 14. Zmiana poziomu HDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.8 Triglicerydy

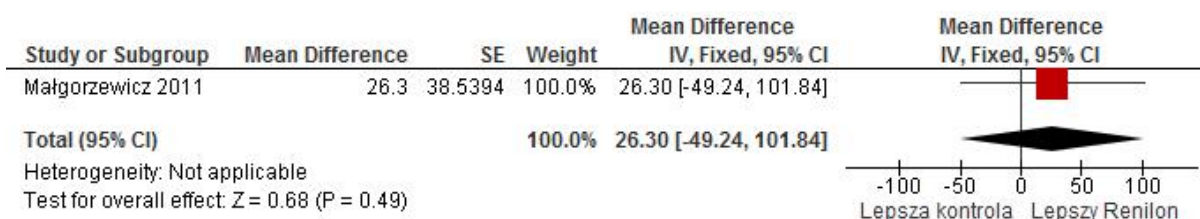
Zmiana poziomu triglicerydów pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 17 i Rycina 15.

Tabela 17. Zmiana poziomu triglicerydów – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/dl]	SD*	N	Średnia [mg/dl]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	17,7	148,10	25	-8,6	128,08	26,3 (-49,24; 101,84)	0,495

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 15. Zmiana poziomu triglicerydów – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.9 Leptyna

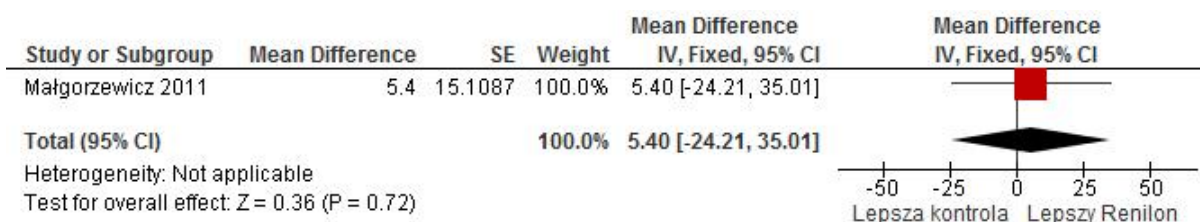
Zmiana poziomu leptyny pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 18 i Rycina 16.

Tabela 18. Zmiana poziomu leptyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [µg/l]	SD*	N	Średnia [µg/l]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	7,5	22,13	25	2,1	75,12	5,4 (-24,21; 35,01)	0,721

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 16. Zmiana poziomu leptyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.3.10 Adiponektyna

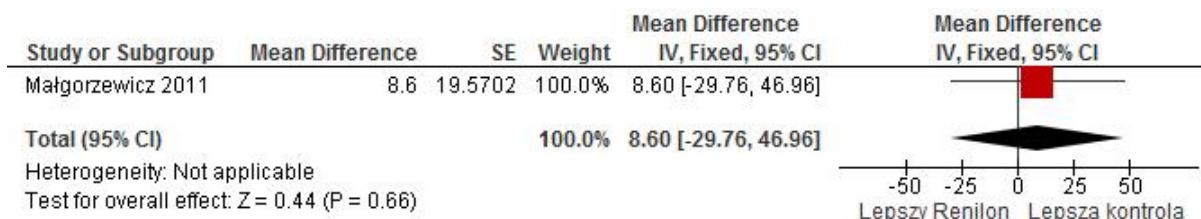
Zmiana poziomu adiponektyny pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 19 i Rycina 17.

Tabela 19. Zmiana poziomu adiponektyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [mg/l]	SD*	N	Średnia [mg/l]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	13,2	95,71	25	4,6	20,81	8,6 (-29,76; 46,96)	0,660

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 17. Adiponektyna – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.4 Pomiary antropometryczne

7.1.4.1 BMI

Zmiana BMI pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 20 i Rycina 18. Podobnie w badaniu Fouque 2008 zmiana BMI pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów (zarówno w analizie intention to treat, jak i per protocol).

Metaanaliza obu badań wykazała, że zmiana BMI była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów. Wyniki analizy należy interpretować ze szczególną ostrożnością ze względu na inną metodykę obu włączonych do analizy badań oraz odmienną badaną populację (w badaniu Małgorzewicz 2011 grupa kontrolna nie miała wyjściowo cech niedożywienia).

Tabela 20. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – metaanaliza.

Badanie	Renilon			Kontrola			WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kg/m ²]	SD	N	Średnia [kg/m ²]	SD		
Małgorzewicz 2011	27	0,4	5,73*	25	-0,1	13,16*	0,5 (-4,95; 5,95)	0,857
Fouque 2008 (ITT)	45	0,01	0,9	40	-0,09	0,5	0,1 (-0,21; 0,41)	0,534
Metaanaliza (fixed model)							0,10 (-0,54; 0,41)	0,53

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p.

Rycina 18. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – metaanaliza.

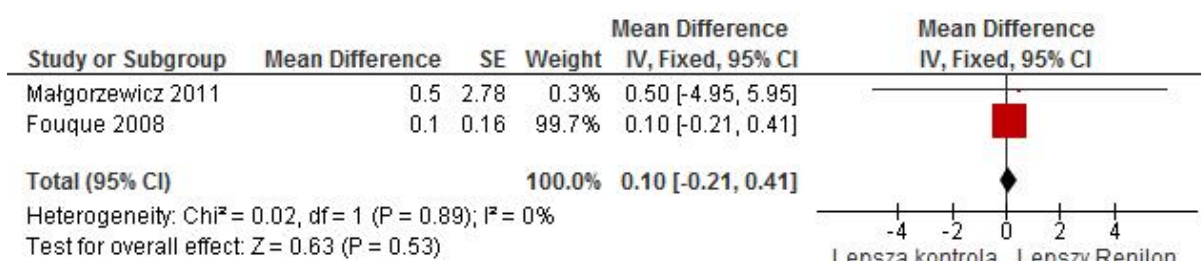
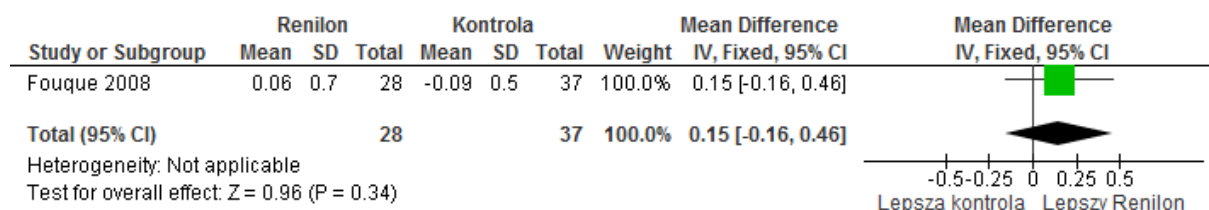


Tabela 21. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kg/m ²]	SD	N	Średnia [kg/m ²]	SD		
Fouque 2008 (PP)	28	0,06	0,7	37	-0,09	0,5	0,15 (-0,14; 0,44)	0,313

Rycina 19. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.



7.1.4.2 Znormalizowany współczynnik katabolizmu białka (nPCR)

Zmiana poziomu znormalizowanego współczynnika katabolizmu białka (nPCR) pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów

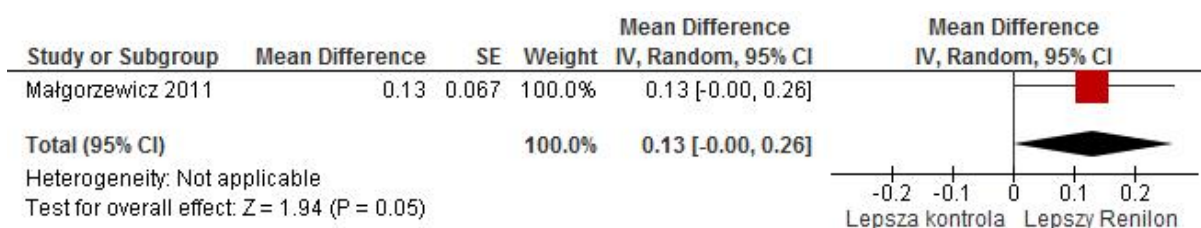
przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów. Wynik był na granicy istotności statystycznej i wskazywał na przewagę preparatu Renilon – Tabela 22 i Rycina 20.

Tabela 22. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [g/kg/d]	SD*	N	Średnia [g/kg/d]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	0,11	0,30	25	-0,02	0,15	0,13 (-0,00; 0,26)	0,051

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 20. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



W badaniu Fouque 2008 znormalizowany współczynnik katabolizmu białka przytoczono w postaci mediany wartości zmiany po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie intention to treat w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0,07 g/kg/dobę, a zakres -0,5-1,87, natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła 0,03 g/kg/dobę, a zakres -0,5-0,6. W analizie per protocol w grupie preparatu Renilon mediana wyniosła 0,1 g/kg/dobę, a zakres -0,3-1,9, natomiast w grupie kontrolnej mediana wyniosła 0,03 g/kg/dobę, a zakres -0,5-0,6. Dla obu populacji różnica zmiany pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (statystyki nie zostały pokazane przez autorów publikacji).

Tabela 23. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana [g/kg/d]	Zakres	N	Mediana [g/kg/d]	Zakres		
Fouque 2008 (ITT)	44	0,07	-0,5-1,87	33	0,03	-0,5-0,6	-	-
Fouque 2008 (PP)	27	0,1	-0,3-1,9	31	0,03	-0,5-0,6	-	-

7.1.4.3 Masa ciała

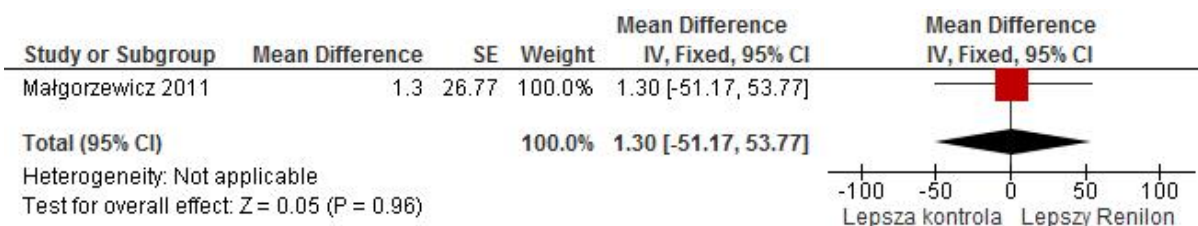
Zmiana masy ciała pacjenta pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 24 i Rycina 21.

Tabela 24. Zmiana masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kg]	SD*	N	Średnia [kg]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	0,6	16,32	25	-0,7	138,17	1,3 (-51,17; 53,77)	0,961

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 21. Zmiana masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.4.4 Procentowa zawartość tłuszczu

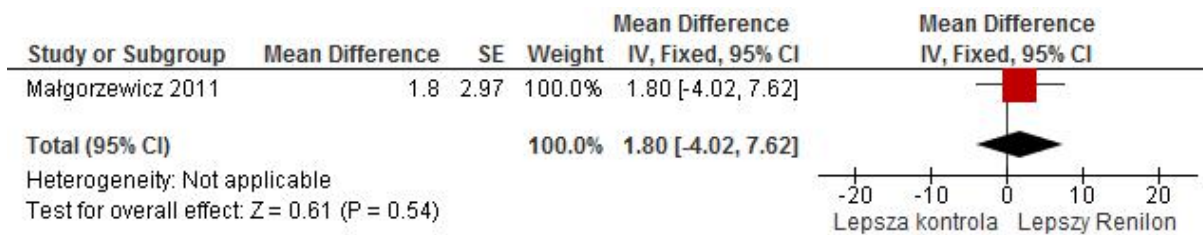
Zmiana procentowej zawartości tłuszczu pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 25 i Rycina 22.

Tabela 25. Zmiana procentowej zawartości tłuszczu – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [%]	SD*	N	Średnia [%]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	1,2	8,90	25	-0,6	12,34	1,8 (-4,02; 7,62)	0,544

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 22. Zmiana procentowej zawartości tłuszczu – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



7.1.4.5 Bez tłuszczowa masa ciała (LBM)

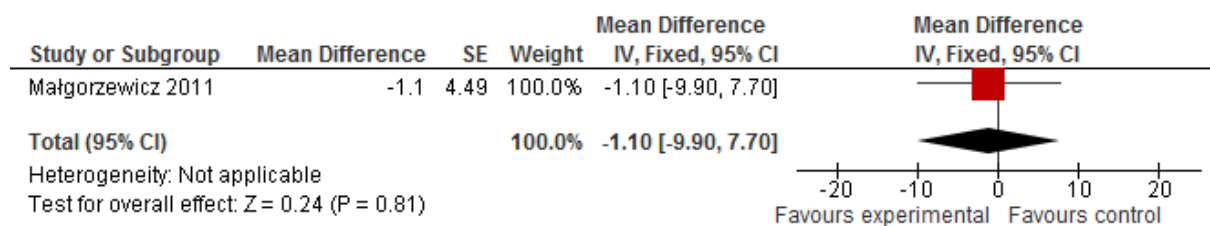
Zmiana bez tłuszczowej masy ciała pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Małgorzewicz 2011 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów – Tabela 26 i Rycina 23.

Tabela 26. Zmiana bez tłuszczowej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kg]	SD*	N	Średnia [kg]	SD*		
Małgorzewicz 2011	27	-0,9	12,00	25	0,2	19,73	-1,1 (-9,9; 7,7)	0,807

* Odchylenie standardowe (SD) obliczone na podstawie wartości p

Rycina 23. Zmiana bez tłuszczowej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.



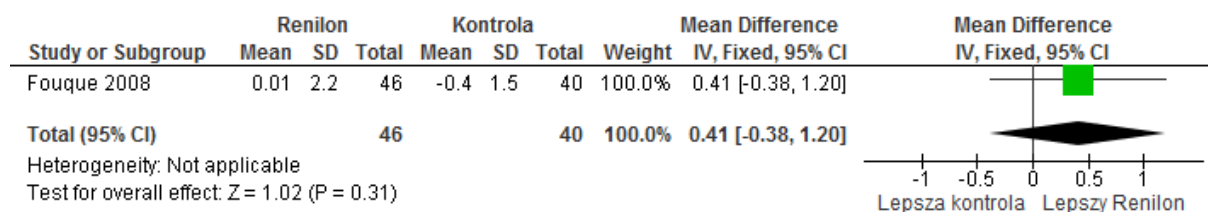
7.1.4.6 Sucha masa ciała

Zmiana suchej masy ciała pomiędzy wartością początkową a wartością uzyskaną podczas pomiaru w 3. miesiącu badania Fouque 2008 była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów zarówno w analizie intention to treat, jak i per protocol – Tabela 27, Rycina 24 i 25.

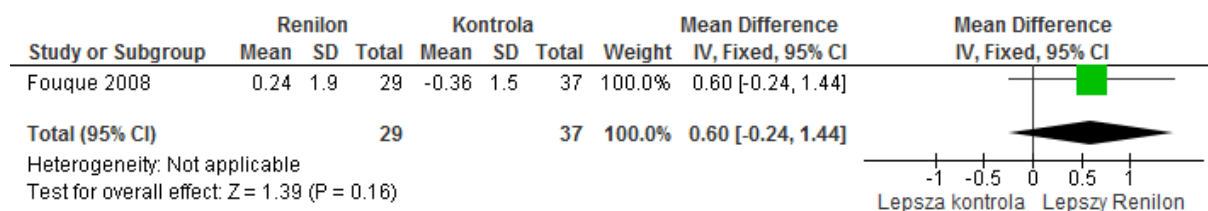
Tabela 27. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.

Badanie	Renilon			Kontrola			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia [kg]	SD	N	Średnia [kg]	SD		
Fouque 2008 (ITT)	46	0,01	2,2	40	-0,4	1,5	0,41 (-0,4; 1,22)	0,320
Fouque 2008 (PP)	29	0,24	1,9	37	-0,36	1,5	0,6 (-0,22; 1,42)	0,151

Rycina 24. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.



Rycina 25. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.



7.2 Bezpieczeństwo terapii

Bezpieczeństwo terapii, w postaci zdarzeń niepożądanych, było oceniane tylko w jednym badaniu włączonym do opracowania – Fouque 2008.

Brak jest dokładnych szacunków liczbowych dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania wspominają jedynie, że zareportowano 43 zdarzenia niepożądane, z czego 21 uznano za poważne (udar, zawał serca, zakrzepica przetoki, niedokrwienie kończyny dolnej i posocznica). Żadnego z poważnych zdarzeń niepożądanych nie uznano za związane z przyjmowaniem suplementu. Nie odnotowano również różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą preparatu Renilon i grupą kontrolną. Sześć zdarzeń niepożądanych niemających poważnego charakteru zidentyfikowano jako potencjalnie związane z przyjmowaniem preparatu Renilon 7,5. Były to: hiperglikemia (n=1), wymioty (n=2), łagodny ból brzucha (n=2) oraz miękkie stolce (n=1).

7.3 Jakość życia

Jakość życia mierzono w obu włączonych do analizy badaniach. W badaniu Fouque 2008 pomiaru dokonywano za pomocą kwestionariusza SF-36, natomiast w badaniu Małgorzewicz 2011 – za pomocą drabiny Cantrila.

7.3.1 SF-36

W badaniu Fouque 2008 jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza SF-36.

Formularz **SF-36** (The Medical Outcome Study Short Form 36) jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia.³⁸ Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

W badaniu Fouque 2008 mierzono średnią zmianę w poszczególnych domenach kwestionariusza pomiędzy miesiącem 3. a wartościami wyjściowymi. Ze względu na niekompletne dane, nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników. Autorzy badania wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy zmianami w wynikach w domenach *ogólne poczucie zdrowia* i *dolegliwości bólowe* w analizie per protocol ($p = 0,01$) na korzyść pacjentów, którzy efektywnie przyjmowali produkt Renilon. Ta różnica nie była statystycznie istotna w analizie intention to treat, która obejmowała również pacjentów stosujących produkt niezgodnie z zaleceniami lekarza. Podsumowując, w przypadku analizy per protocol w grupie aktywnej terapii zaobserwowano stałą poprawę w wynikach wszystkich pojedynczych i zbiorczych domen kwestionariusza SF-36, poza wynikiem dla domeny witalności. W przeciwieństwie do wyników zaobserwowanych dla grupy Renilonu, w grupie kontrolnej wykazano pogorszenie w siedmiu z ośmiu poszczególnych domen, jak również w sumarycznej komponencie fizycznej. Podobny schemat wyników uzyskano w analizie intention to treat.

Tabela 28. Zmiana jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 pomiędzy miesiącem 0. i 3. w badaniu Fouque 2008.

Domena SF-36	Analiza ITT		Analiza PP	
	Renilon	Kontrola	Renilon	Kontrola
Funkcjonowanie fizyczne	2,47	-2,49	6,28	-5,19
Ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego	-6,46	-14,92	2,50	-13,02
Witalność	-5,57	-0,93	-2,02	-4,30
Funkcjonowanie społeczne	0,53	-0,14	7,46	0,75
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	6,89	4,49	14,66	-3,49
Poczucie zdrowia psychicznego	2,73	-0,74	4,77	-2,26
Ogólne poczucie zdrowia	3,30	-2,64	5,69*	-7,06
Dolegliwości bólowe	-0,93	-15,05	2,83*	-20,54
Suma komponenty fizycznej	-0,69	-2,49	1,44	-3,92
Suma komponenty psychicznej	2,75	3,89	2,94	0,839

* różnice pomiędzy grupami w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie ($p = 0,01$).

7.3.2 Drabina Cantrila

W badaniu Małgorzewicz 2011 jakość życia była mierzona przy użyciu metody drabiny Cantrila.

Drabina Cantrila ma graficzną postać drabiny, ze stopniami oznaczonymi kolejnymi numerami od 0 do 10. Górna wartość 10 oznacza poziom satysfakcji z życia najlepszy, jaki może być, natomiast dolna wartość 0, najgorszy poziom. Oprócz pytania o stan obecny, pacjentów pytano także, jaką jakość życia przewidują po upływie 3 lat.

W grupie preparatu Renilon zmiana oceny obecnej jakości życia (zmiana na korzyść) po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła 0,9 punktu, natomiast w grupie kontrolnej – 0,8 punktu (patrz Tabela 29).

Tabela 29. Jakość życia mierzona za pomocą metody Drabiny Cantrila w badaniu Małgorzewicz 2011.

	Renilon			Kontrola		
	Wyjściowa	Końcowa	Zmiana	Wyjściowa	Końcowa	Zmiana
QoL obecnie	5,3	6,2	0,9	5,2	6	0,8

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Renilon w porównaniu ze standardową dietą niewzbogaconą suplementami w populacji hemodializowanych pacjentów z rozpoznaniem niedożywieniem. Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych randomizowanych oceniano przy pomocy skali Jadad. Jakość badań nierandomizowanych oceniano za pomocą Newcastle-Ottawa Scale. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.6.

Do dnia 06.08.2012 zidentyfikowano 2 prace opisujące 2 kontrolowane badania kliniczne – badania Fouque 2008 i Małgorzewicz 2011 (pierwsze z nich randomizowane, drugie – bez randomizacji).

Badanie Fouque 2008 było randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą otwartej próby, które objęło populację 86 hemodializowanych pacjentów z niskim spożyciem protein, z których 40 losowo przypisano do grupy kontrolnej (standardowa opieka medyczna), natomiast 46 przypisano do grupy preparatu Renilon 7,5. Badanie Małgorzewicz 2011 miało charakter otwartej, kontrolowanej placebo próby. Do badania włączono 30 hemodializowanych pacjentów z niedożywieniem białkowo-energetycznym, dla których kontrolę stanowiło 25 dobrze odżywionych hemodializowanych pacjentów.

Oba badania włączone do analizy miały odmienną metodykę. Badanie Fouque 2008 było randomizowane, natomiast w badaniu Małgorzewicz 2011 nie zastosowano randomizacji, a pacjentów przypisano do grup na podstawie stopnia ich odżywienia (niedożywionych pacjentów kwalifikowano do grupy preparatu Renilon, natomiast do grupy kontrolnej włączono pacjentów o dobrym stopniu odżywienia). Oba badania były przeprowadzone metodą otwartej próby. Randomizowane badanie Fouque 2008 było umiarkowanej jakości (2 punkty w skali Jadad), co wynikało z braku zaślepienia i opisu metody randomizacji. Badanie Małgorzewicz 2011 było badaniem obserwacyjnym dość dobrej jakości – 6 gwiazdek w skali Newcastle-Ottawa Scale.

Analiza skuteczności wykazała, że poziom albumin uległ istotnej poprawie wśród pacjentów przyjmujących Renilon, w porównaniu do grupy kontrolnej, u której zaobserwowano spadek stężenia albumin w surowicy krwi (MD=3,4 g/dl [95% CI: 0,29; 6,51], p=0,032). Odnotowano również przewagę preparatu Renilon w stosunku do diety

w zakresie poprawy znormalizowanego współczynnika katabolizmu białka (wynik na granicy istotności statystycznej). Analiza podaży wartości odżywczych wykazała, że suplementacja diety preparatem Renilon zwiększa istotnie podaż kalorii i białka w przeliczeniu na kg masy ciała, jednocześnie nie zwiększając podaży fosforanów. Wśród pacjentów otrzymujący Renilon zaobserwowano stałą poprawę w wynikach wszystkich pojedynczych i zbiorczych domen kwestionariusza SF-36, poza wynikiem dla domeny witalności. W przeciwieństwie do wyników zaobserwowanych dla grupy otrzymujących Renilon, w grupie kontrolnej wykazano pogorszenie w siedmiu z ośmiu poszczególnych domen, jak również w sumarycznej komponencie fizycznej.

W przypadku pozostałych ocenianych wskaźników, takich jak całkowita przyjmowana energia, całkowite przyjmowane białko oraz całkowity przyjmowany fosfor, poziom prealbuminy, białko C-reaktywne, poziom interleukiny-6, cholesterolu, lipoproteiny o niskiej gęstości, lipoproteiny o wysokiej gęstości, triglicerydów, leptyny, adiponektyny wyniki były porównywalne pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów.

W przypadku miar antropometrycznych, zmiana wskaźnika BMI, masy ciała, odsetka tłuszczu, suchej masy ciała i beztłuszczowej masy ciała była porównywalna pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących Renilon a kontrolną grupą pacjentów.

Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Renilon. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane, które mogły być powiązane z zastosowaniem ocenianego preparatu, miały charakter łagodny.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- małą liczbę badań – zidentyfikowano dwa badania, które oceniały analizowany preparat w populacji chorych hemodializowanych ze stwierdzonym niedożywieniem;
- umiarkowaną jakość randomizowanego badania Fouque 2008 (2 punkty w skali Jadad) wynikającą z braku opisanego metody przeprowadzenia randomizacji oraz z braku zaślepienia (badanie przeprowadzone metodą otwartej próby);
- brak randomizacji w badaniu Małgorzewicz 2011;
- inaczej zdefiniowaną populację badaną i kontrolną w badaniu Małgorzewicz 2011, co znacznie ogranicza wartość porównania wyników w tych populacjach;
- niską liczebność populacji badanej w obu włączonych badaniach – odpowiednio 86 i 52 pacjentów, w tym 46 i 30 pacjentów otrzymujących Renilon (w sumie 76 pacjentów);
- inaczej zdefiniowane punkty końcowe lub inna prezentacja danych w badaniach, co uniemożliwia metaanalizę wyników;

- ograniczoną jakość danych, która w wielu przypadkach uniemożliwiła przeprowadzenie pełnej analizy statystycznej wyników;
- stosunkowo krótki czas obserwacji uniemożliwiający ocenę wpływu preparatu Renilon na długofalowe punkty końcowe, takie jak powikłania czy czas przeżycia.

8.3 Siła dowodów

Siłę dowodów w zakresie porównania skuteczności preparatu Renilon ze standardową dietą w przypadku pacjentów hemodializowanych, u których stwierdzono niedożywienie należy ocenić jako relatywnie niską. Prezentowane dane pochodzą z 2 badań klinicznych (jedno randomizowane, jedno przeprowadzone bez użycia procesu randomizacji), ocenionych na 2 punkty w skali Jadad i 6 gwiazdek w skali Newcastle-Ottawa Scale, które objęły łącznie populację 138 pacjentów, w tym 76 otrzymujących Renilon. Sposób prezentacji wyników ogranicza możliwość wykonania metaanalizy, jak również analizy statystycznej części wyników (szczególnie dla badania z randomizacją).

Siłę dowodów w zakresie oceny bezpieczeństwa preparatu Renilon w porównaniu ze standardową dietą należy ocenić jako niską. Prezentowane wyniki pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego, a sposób raportowania uniemożliwia analizę statystyczną wyników.

Zgodnie z wytycznymi GRADE, ogólną jakość dowodów w kontekście stosowania preparatu Renilon 7,5 w populacji hemodializowanych pacjentów z rozpoznaniem niedożywieniem należy uznać za niską. Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE przedstawiono w Aneksie 9.

9 Podsumowanie i wnioski

Niedożywienie (tzw. niedożywienie białkowo-kaloryczne) stanowi problem, który często występuje u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek oraz u chorych przewlekle dializowanych. Następstwami niedożywienia są: zwiększenie liczby hospitalizacji, nieefektywna rehabilitacja oraz wzrost chorobowości i śmiertelności pacjentów dializowanych. Szczególną uwagę ma niedożywienie w aspekcie zespołu niedożywienia–zapalenia–miażdżycy (MIA, Malnutrition–Inflammation–Atherosclerosis), który ma decydujący wpływ na złe rokowanie, wzrost chorobowości, liczby hospitalizacji i śmiertelności chorych dializowanych. Odpowiada on za zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które są najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie pacjentów. Niedobór białkowo-kaloryczny należy do istotnych czynników decydujących o jakości życia i ogólnej kondycji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Odpowiada za gorsze samopoczucie i obniżoną sprawność fizyczną, występowanie depresji i apatii, zwiększenie chorobowości: większą skłonność do infekcji, wolniejsze gojenie się ran oraz akcelerację miażdżycy jako procesu zapalnego. Niedożywienie jest istotnym czynnikiem, który zwiększa zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów przewlekle dializowanych. Leczenie żywieniowe poprawia wyniki terapii dysfunkcji nerek i wydłuża okres przeżycia.

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renilon w porównaniu ze standardową dietą niewzbogaconą suplementami u chorych dializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano 2 prace opisujące 2 kontrolowane badania kliniczne.

Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że przyjmowanie preparatu Renilon istotnie zwiększa stężenie albumin w surowicy krwi oraz w sposób zauważalny (wynik na granicy istotności statystycznej) poprawia znormalizowany współczynnik katabolizmu białka. Suplementacja diety preparatem Renilon zwiększa istotnie podaż kalorii i białka w przeliczeniu na kg masy ciała, nie zwiększając jednocześnie podaży fosforanów. Suplementacja diety preparatem Renilon w istotny sposób poprawia jakość życia pacjentów hemodializowanych z rozpoznaniem niedożywieniem.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że Renilon jest preparatem bezpiecznym. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem suplementu. Nieliczne występujące zdarzenia niepożądane, które mogły być powiązane z zastosowaniem ocenianego preparatu, miały charakter łagodny.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 06.08.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search Renilon[Text Word]	4

Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.08.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Renilon	1

Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 06.08.2012.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	renilon AND [embase]/lim	1

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Opracowania pierwotne

Fouque 2008

Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R, Azar R, Teta D, Plauth M, Cano N; Renilon Multicentre Trial Study Group. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Sep;23(9):2902-10.

Małgorzewicz 2011

Małgorzewicz S, Rutkowski P, Jankowska M, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Łysiak-Szydłowska W. Effects of renal-specific oral supplementation in malnourished hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011 Jul;21(4):347-53.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Lp.	Badanie	Przyczyny wykluczenia
1	Meade A. Protein supplementation with sports protein bars in renal patients. J Ren Nutr. 2007 May;17(3):214-7.	Dotyczy suplementacji przy użyciu batoników dla sportowców.
2	Williams RF, Summers AM. Do hemodialysis patients prefer renal-specific or standard oral nutritional supplements? J Ren Nutr. 2009 Mar;19(2):183-8.	Test preferencji pacjentów dotyczący smaku poszczególnych preparatów.

Aneks 4. Ocena jakości badań

Fouque 2008					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby	18 ośrodków na terenie Francji, Niemiec i Szwajcarii	Populacja: 86 hemodializowanych pacjentów w wieku 21-90 lat, z lekkim niedożywieniem Horyzont czasowy: 3 miesiące	Renilon 7,5, N=46 (ITT) N=29 (PP) Placebo (standardowa opieka), N=40 (ITT) N=35 (PP)	Pierwszorzędowy: status odżywienia (SGA) Pozostałe punkty końcowe: miary biochemiczne: nPNA, albumina, prealbumina, CRP; miary antropometryczne: BMI, sucha masa ciała; jakość życia mierzona za pomocą SF-36; tolerancja produktu i zdarzenia niepożądane	Wg AOTM: II A Wg JADAD: 2 Randomizacja: 1 Metoda ślepej próby: 0 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
Wiek powyżej 18. roku życia Hemodializy od co najmniej 3 miesięcy Łagodne niedożywienie (zdefiniowane jako poziom albuminy w osoczu < 40 g/L i BMI < 30 kg/m ²) Niskie spożycie protein, określone jako nPNA < 1,0 g/kg/dobę			Poziom białka C-reaktywnego > 20 mg/L w momencie włączenia do badania Suplementacja środków odżywczych w ciągu ostatnich 2 miesięcy Konieczność całkowitego żywienia dojelitowego Niewystarczająca dializa (Kt/V < 1,2) Dializa otrzewnowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy Stosowanie któregośkolwiek z badanych leków		
Uwagi: brak					

Renilon w żywieniu hemodializowanych pacjentów z rozpoznanym niedożywieniem – analiza kliniczna

Małgorzewicz 2011					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Kontrolowane placebo badanie kliniczne	2 ośrodki w Polsce	Populacja: 52 hemodializowanych pacjentów Horyzont czasowy: 3 miesiące	Renilon 7,5, N=27 Placebo, N=25	Pierwszorzędowy: status odżywienia (SGA) Pozostałe punkty końcowe: miary biochemiczne: albumina, prealbumina, hsCRP, IL-6, cholesterol, LDL, HDL, TG, leptyna, adiponektyna; miary antropometryczne: BMI, nPCR, masa ciała, % tłuszczu, beztłuszczowa masa ciała; jakość życia mierzona metodą Drabiny Cantrila	Wg AOTM: III B Wg NOS: Dobór pacjentów: *** Czynniki zakłócające: * Ocena efektów zdrowotnych: **
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
Grupa preparatu Renilon: Stężenie albuminy ≤ 38 g/L Łagodne lub ciężkie niedożywienie określone na podstawie SGA Grupa kontrolna: Dobry status odżywienia zgodnie z SGA Poziom albuminy > 38 g/L			Dializowanie przez okres krótszy niż 6 miesięcy		
Uwagi: Badanie nierandomizowane, grupa kontrolna ma inną charakterystykę kliniczną niż grupa badana					

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

	Fouque 2008		Małgorzewicz 2011	
	Renilon	Placebo	Renilon	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	46* 29\$	40* 35\$	27**	25**
Wiek, lata [średnia(SD)]	71,4 (21-90)	76,0 (38-90)	57,3 (± 16,6)	63,3 (± 7,8)
Czas przeprowadzania dializy (lata) [średnia(SD)]	2,7 (0,4-25,2)	3,4 (0,3-27,3)	3,3 ± 3,9 (0,5-17)	5,7 ± 6,1 (0,6-27)
Płeć żeńska, [n(%)]	23 (50)	17 (43)	17 (63)	16 (64)
Cukrzyca [n(%)]	11 (24)	4 (10)	9 (33)	7 (28)
BMI (kg/m ²)	-	-	26,5 ± 4,3	26,9 ± 1,7

* Analiza ITT.

\$ Analiza PP.

** Pacjenci przypisani do poszczególnych grup – brak randomizacji.

Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania

	Fouque 2008		Małgorzewicz 2011	
	Renilon 7,5	Placebo	Renilon 7,5	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	46 [¥] 29 ^{\$}	40 [¥] 35 ^{\$}	30 ^{**}	25 ^{**}
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n(%)]	4	0	3	0
Przyczyna nieukończenia [(%)]				
Brak efektu terapeutycznego	-	-	-	-
Pacjenci straceni w obserwacji	-	-	-	-
Działania niepożądane	2	-	-	-
Pacjenci wycofani	-	-	-	-
Decyzja pacjenta	2 [*]	-	3 ^{***}	-
Inne	-	-	-	-

¥ Analiza ITT.

\$ Analiza PP.

* Strach przed przewodnieniem. ** Pacjenci przypisani do poszczególnych grup – brak randomizacji.

*** Pacjentom nie odpowiadał smak preparatu.

Aneks 7. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
Peroral Supplemental Nutrition in End-stage Renal Disease With and Without HIV Comorbidity	NCT00687050	Określenie wpływu preparatu Renilon na utratę masy mięśniowej wśród hemodializowanych pacjentów w końcowym stadium choroby nerek wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV, jak i niezakażonych tym wirusem	Maj 2008 – Maj 2010	Zakończone	Renilon 7,5 (125 ml, 2 kcal/ml)	Brak suplementacji

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

Aneks 8. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	Fouque 2008	Małgorzewicz 2011
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą otwartej próby	Kontrolowane placebo badanie kliniczne bez randomizacji przeprowadzone metodą otwartej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	18 ośrodków we Francji, Niemczech i Szwajcarii	2 ośrodki w Polsce
Liczebność populacji (randomizowani / analiza skuteczności / analiza bezpieczeństwa)	88/86/86	55/52/52
Czas obserwacji, m-ce	3	3
Populacja	86 hemodializowanych pacjentów w wieku 21-90 lat, z lekkim niedożywieniem	Populacja: 52 hemodializowanych pacjentów
Porównywane interwencje, n	Renilon 7,5, N=46 (29 analiza PP) Placebo (standardowa opieka), N=40 (35 analiza PP)	Renilon 7,5, N=27 Placebo, N=25
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Nie	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie wsparte przez Numico Research B.V. (Wageningen, The Netherlands)	Nieopisany (zaznaczono, że preparat Renilon został dostarczony uczestnikom badania nieodpłatnie przez firmę Nutricia)
Analiza ITT	Tak	Brak
Hipoteza	H: <i>non-inferiority</i>	Brak

Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności preparatu Renilon (GRADE)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Subiektywna ocena stanu odżywienia (SGA)											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	n=bd; Δ=2	n=bd; Δ=-1	-	krytyczna (8)	⊕⊕○○
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	27	25	WMD=0,70 (95%CI: -0,20; 1,60)	krytyczna (8)	⊕○○○
Poziom albuminy											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	n=46 mediana: 0 g/l	n=38 mediana: -0,7 g/l	-	wysoka (6)	⊕⊕○○
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	27	25	WMD=3,40 (95%CI: 0,29; 6,51)	wysoka (6)	⊕○○○
Poziom prealbuminy											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	n=45 mediana: 15 mg/l	n=39 mediana: -0 mg/l	-	wysoka (6)	⊕⊕○○
1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	27	25	WMD=1,40 (95%CI: -5,12; 7,92)	wysoka (6)	⊕○○○
BMI											
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	28	37	WMD=0,1 (95%CI: -0,21; 0,41)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○

Renilon w żywieniu hemodializowanych pacjentów z rozpoznany niedożywieniem – analiza kliniczna

1 (badanie kohortowe)	Brak ograniczeń	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	27	25	WMD=0,50 (95%CI: -4,95; 5,95)	wysoka (6)	⊕○○○
Jakość życia											
1 (RCT)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	bd	bd	-	krytyczna (8)	⊕⊕○○
1 (badanie kohortowe)	Istotne*	Nie dotyczy	Brak różnic	Istotny	Nie zaobserwowano	Brak	n=27; Δ=0,9	n=25; Δ=0,8	-	krytyczna (8)	⊕○○○

* sposób prezentacji wyników nie pozwala na przedstawienie WMD.

Aneks 10. Ocena w skali Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: *Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.*

	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Fouque 2008	1	0	0	0	1	2

Aneks 11. Ocena w skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Jakość badania Małgorzewicz 2011 została oceniona przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale*, w której ocenia się dobór pacjentów, wybór czynników zakłócających oraz ocenę efektów zdrowotnych (badania kohortowe) lub ekspozycji (badania kliniczno-kontrolne). Maksymalna możliwa do uzyskania ocena wynosiła 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✿
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✿
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisy
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✿
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✿
 - b. ustrukturyzowany wywiad ✿
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak ✿
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✿
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym) ✿

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena metodą ślepej próby ✿
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✿

- c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
- a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ★
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
- a. tak ★
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ___ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ★
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

Każdą składową w części dotyczącej doboru pacjentów i ocenie efektów zdrowotnych ocenia się maksymalnie na 1 gwiazdkę. W części dotyczącej czynników zakłócających maksymalna ocena wynosi 2 gwiazdki.

Ocena jakości badania Małgorzewicz 2011 przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale*:

	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych
Małgorzewicz 2011	***	*	**

Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.4	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	nie dotyczy	Brak takiej technologii
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.1, 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	a) charakterystyki badanej populacji,	3.1.2	
	b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1.2	
	c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1.2	
5	d) metodyki badań?	3.1.2	
	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.3	Nie zidentyfikowano badań wtórnych.
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	a) zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, Aneks 5, Aneks 8	
	b) zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, Aneks 4, Aneks 8	
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	a) porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	nie dotyczy	Brak alternatywnej technologii.
	b) wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	
	c) opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	
	d) opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4	
	e) charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	i. opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	Aneks 8	

	<ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 		
	ii. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	
	iii. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 4, Aneks 8	
	iv. charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	
	v. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 4	
	vi. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 4	
	vii. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	
	viii. wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	
	f) zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	6	
	g) informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	nie dotyczy	Nie zidentyfikowano takich informacji.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	1.3.1	Porównanie ze standardową dietą.
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Stan odżywienia – zmiana w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	33
Tabela 2. Stan odżywienia w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon vs placebo – badanie Fouque 2008.....	34
Tabela 3. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	35
Tabela 4. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	36
Tabela 5. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.....	37
Tabela 6. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	37
Tabela 7. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	38
Tabela 8. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	38
Tabela 9. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	39
Tabela 10. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	40
Tabela 11. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	40
Tabela 12. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	41
Tabela 13. Zmiana poziomu interleukiny-6 – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	41
Tabela 14. Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	42
Tabela 15. Zmiana poziomu LDL – Renilon versus placebo badanie Małgorzewicz 2011.....	42
Tabela 16. Zmiana poziomu HDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	43
Tabela 17. Zmiana poziomu triglicerydów – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	44
Tabela 18. Zmiana poziomu leptyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	44
Tabela 19. Zmiana poziomu adiponektyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	45
Tabela 20. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – metaanaliza.....	46
Tabela 21. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	46
Tabela 22. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	47
Tabela 23. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	47
Tabela 24. Zmiana masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	48
Tabela 25. Zmiana procentowej zawartości tłuszczu – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	48
Tabela 26. Zmiana beztłuszczowej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	49
Tabela 27. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008.....	50

Tabela 28. Zmiana jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 pomiędzy miesiącem 0. i 3. w badaniu Fouque 2008.....	52
Tabela 29. Jakość życia mierzona za pomocą metody Drabiny Cantrila w badaniu Małgorzewicz 2011.....	52
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 06.08.2012.....	57
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.08.2012.....	57
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 06.08.2012.....	57

Spis rycin

Rycina 1. Selekcja badań.....	29
Rycina 2. Stan odżywienia – zmiana w siedmiostopniowej skali SGA – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	34
Rycina 3. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.....	35
Rycina 4. Zmiana przyjmowanych kalorii – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	35
Rycina 5. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.....	36
Rycina 6. Zmiana ilości przyjmowanego białko – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	36
Rycina 7. Zmiana ilości przyjmowanego fosforu – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	37
Rycina 8. Zmiana poziomu albumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	38
Rycina 9. Zmiana poziomu prealbumin – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	39
Rycina 10. Zmiana poziomu białka C-reaktywnego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	40
Rycina 11. Zmiana poziomu interleukiny-6 – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	41
Rycina 12. Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	42
Rycina 13. Zmiana poziomu LDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	43
Rycina 14. Zmiana poziomu HDL – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	43
Rycina 15. Zmiana poziomu triglicerydów – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	44
Rycina 16. Zmiana poziomu leptyny – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	44
Rycina 17. Adiponektyna – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	45
Rycina 18. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – metaanaliza.....	46
Rycina 19. Zmiana BMI – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	46
Rycina 20. Zmiana nPCR – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	47
Rycina 21. Zmiana masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	48
Rycina 22. Zmiana procentowej zawartości tłuszczu – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	49
Rycina 23. Zmiana beztłuszczowej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Małgorzewicz 2011.....	49
Rycina 24. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza ITT.....	50
Rycina 25. Zmiana suchej masy ciała – Renilon versus placebo – badanie Fouque 2008 – analiza PP.....	50

Piśmiennictwo

- ¹ Rutkowski B. Przewlekła niewydolność nerek. [w:] Kardionefrologia. Pasierski T, Myśliwiec M, Imiela J (red.). Medical Tribune, Warszawa 2006: 31-39.
- ² Tokarska A, Bidas K. Zachowania żywieniowe u chorych leczonych hemodializą. Probl Hig Epidemiol 2011, 92(1): 77-82.
- ³ Ostrowski J, Rutkowski P, Rutkowski B. Historia leczenia nerkozastępczego. [w:] Leczenie nerkozastępcze. Rutkowski B (red.). Czelej, Lublin 2007: 1-9.
- ⁴ Jankowska MM, Małgorzewicz S, Kaczan M, Łysiak-Szydłowska W, Czekalski S. Zaburzenia odżywiania oraz zasady racjonalnego żywienia u pacjentów leczonych nerkozastępczo. [w:] Leczenie nerkozastępcze. Rutkowski B (red.). Czelej, Lublin 2007: 561-571.
- ⁵ Łysiak-Szydłowska W, Lichodziejewska-Niemierko M, Kaczkan M i wsp. Żywienie w chorobach nerek. [w:] Nefrologia. Książek A, Rutkowski B (red.). Wyd Czelej, Lublin 2004: 635-59.
- ⁶ Kaskel F. Chronic renal disease: a growing problem. Kidney Int 2003, 64 (3): 1141-51.
- ⁷ Kobus G, Perzanowska E, Jurkowska G. Rola pielęgniarki w zapobieganiu i leczeniu niedożywienia u chorych dializowanych. Probl Hig Epidemiol 2010, 91(1): 8-12.
- ⁸ Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. Am J Kidney Dis 1998, 32(5): 834-41.
- ⁹ Czekalski S, Pawlaczyk K, Oko A. Rozwój zespołu niedożywienie-zapalenie-miażdżyca (zespół MIA) u chorych z upośledzeniem czynności nerek leczonych zachowawczo. Nefrol Dial Pol 2004, 8: 112-15.
- ¹⁰ Jakuszewski P: Zespół MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) u chorych z przewlekłą terminalną niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo. Nefrol Dial Pol 2005, 9: 156-59.
- ¹¹ Combe C, Chauveau P, Laville M, Fouque D, Azar R, Cano N, Canaud B, Roth H, Lerverve X, Aparicio M. French Study Group Nutrition in Dialysis. J Am Soc Nephrol 2007, 18: 2583-2591.
- ¹² Acchiardo SR, Moore LW, Burk L. Morbidity and mortality in hemodialysis patients. ASAIO Trans 1990, 36(3): M148-51.
- ¹³ Chruściel B, Stompór T, Sułowicz W. Chorobowość śmiertelność wśród chorych dializowanych. Nefrol Dial Pol 1999, 3: 159-74.

- ¹⁴ Januszko-Giergielewicz B, Dębska-Ślizień A. Niedożywienie – multipotencjalny czynnik ryzyka choroby sercowonaczyniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nefrol Dial Pol* 2004, 8: 116-22.
- ¹⁵ Pawlaczyk K, Oko A, Lindholm B, Czekalski S. Zespół niedożywienia – zapalenie – miażdżycy (zespół MIA) u chorych z niewydolnością nerek. *Pol Merkur Lekarski* 2003, 88: 334-41.
- ¹⁶ Małgorzewicz S, Lichodziejewska-Niemierko M. Niedożywienie i otyłość u chorych dializowanych otrzewnowo. *Forum Nefrologiczne* 2009, tom 2, nr 4, 216–221.
- ¹⁷ Astback J, Fernstrom A, Hylander B et al. Taste buds and neuronal markers in patients with chronic renal failure. *Perit Dial Int* 1999, 19(suppl. 2): S315-23.
- ¹⁸ Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jul, 15 (7): 953-60.
- ¹⁹ Rutkowski B, Małgorzewicz S, Łysiak-Szydłowska W. Stanowisko dotyczące rozpoznawania oraz postępowania w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrologiczne* 2010, vol. 3, no 2, 138–142.
- ²⁰ Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r.
- ²¹ Łysiak-Szydłowska W. Jakościowe niedobory składników pokarmowych – ocena i sposób uzupełniania u pacjentów dializowanych. *Przeegl Lek* 2003, 60: 91-97.
- ²² *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 35, No 6, Suppl 2 (June), 2000: pp S1-S3.
- ²³ Fouque D et al. EBP Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22 [Suppl 2]: ii45–ii87.
- ²⁴ Dr Mark Wright and Dr Colin Jones Clinical Practice Guidelines Nutrition in CKD; UK Renal Association; 5th Edition, 2009-2010. Dostęp on-line 01.09.2012: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Nutrition_in_CKD_-_Final_Version_-_17_March_2010.sflb.ashx
- ²⁵ Myszkowska-Ryciak J, Gajewska D. Wybrane problemy dietoterapii pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych metodą dializy otrzewnowej. *Prob Lek* 2006, 45,3: 267-69.
- ²⁶ Rutkowski B. Dializoterapia przewodnik dla pacjentów. Wyd Medyczne MAKmed, Gdańsk 2002.
- ²⁷ Rutkowska D, Hruby Z, Weyde W i wsp. Leczenie niedoborów białkowo-kalorycznych u chorych przewlekle hemodializowanych. *Nefrol Dial Pol* 2000, 4: 182-83.

- ²⁸ Pietrzyk JA (red.). Żywnienie chorych z niewydolnością nerek. Wyd Prosper Produkt SRM, Koszalin 2002.
- ²⁹ Małgorzewicz S, Kaczkan M. Zasady żywienia u pacjentów leczonych metodami nerko zastępczymi. [w] Leczenie nerkozastępcze w praktyce pielęgniarstwa. Rutkowski B. VIA MEDICA Gdańsk 2008: 462-73.
- ³⁰ Nowicki M, Czekalski S, Rutkowski B i wsp. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Nefrol Dial Pol 2004, 8(3): 87-92.
- ³¹ Joel D. Kopple et al. K/DOQI Nutrition in Chronic Renal Failure; American Journal of Kidney Diseases, Vol 35, No 6, Suppl 2 (June), 2000: Dostęp on-line 01.09.2012: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/KDOQI2000NutritionGL.pdf>
- ³² Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT et al. Effect of a ketoacidaminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. Clin Nephrol 1998, 50(5): 273-83.
- ³³ Kent PS. Integrating clinical nutrition practice guidelines in chronic kidney disease. Nutr Clin Pract 2005, 20(2): 213-17.
- ³⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa 2009. Dostęp on-line 01.09.2012 <http://www.aotm.gov.pl/>
- ³⁵ Zygmuntowicz M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J. Niedożywienie u chorych dializowanych. Nefrol. Dial. Pol. 2010, 14, 214-217.
- ³⁶ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17 (1):1-12.
- ³⁷ Axelsson J. Obesity in chronic kidney disease: good or bad? Blood Purif 2008 26:23-29.
- ³⁸ Ware JE, Sherbourne CD "The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection". Med Care 1992;30:473-83.