

Antioxidative Vitamine zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen nach Nierentransplantation und bei chronischer Niereninsuffizienz

Petra Schnell-Inderst, Beate Kossmann, Michael Fischereider, Volker Klauss, Jürgen Wasem

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Antioxidative Vitamine zur Prävention kardiovaskulärer
Erkrankungen nach Nierentransplantation und bei
chronischer Niereninsuffizienz**

**Petra Schnell-Inderst, Beate Kossmann, Michael Fischereeder,
Volker Klauss, Jürgen Wasem**

Der vorliegende Bericht hat ein unabhängiges Gutachterverfahren durchlaufen.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment (www.egms.de). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

Herausgeber:

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)**

Dr. Alric Rüter

Dr. Britta Göhlen

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
(DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 40

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

Inhaltsverzeichnis

1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	1
2	Zusammenfassung	2
2.1	Einleitung	2
2.2	Fragestellung	2
2.3	Methodik	2
2.4	Ergebnisse	2
2.5	Diskussion	3
2.6	Schlussfolgerung	3
3	Kurzfassung	4
3.1	Einleitung	4
3.2	Fragestellung	4
3.3	Medizinische Bewertung	5
3.3.1	Methodik	5
3.3.1.1	Einschlusskriterien für die medizinische Evaluation	5
3.3.1.2	Literaturrecherche	5
3.3.1.3	Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur	5
3.3.1.4	Informationssynthese	5
3.3.2	Ergebnisse	6
3.3.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	6
3.3.2.2	Antioxidative Vitamine zur Primärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte	6
3.3.2.3	Antioxidative Vitamine zur Sekundärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte	6
3.3.2.4	Der Einfluss antioxidativer Vitamine auf intermediäre Zielgrößen	6
3.3.3	Diskussion	6
3.4	Ökonomische Bewertung	7
3.4.1	Methodik	7
3.4.2	Ergebnisse	7
3.4.3	Diskussion	7
3.5	Schlussfolgerung	7
4	Hauptdokument	9
4.1	Einleitung	9
4.1.1	Beschreibung der Zielerkrankung	9
4.1.1.1	Kardiovaskuläre Erkrankung	9
4.1.1.2	Chronische Niereninsuffizienz	9
4.1.1.2.1	Definition der Niereninsuffizienz	10
4.1.1.2.2	Klinik	10
4.1.1.2.3	Ätiologie	10
4.1.1.2.4	Epidemiologie	11
4.1.1.2.5	Diagnostik der Niereninsuffizienz	11
4.1.1.2.6	Therapie der chronischen Niereninsuffizienz	12
4.1.1.2.6.1	Medikamente	12
4.1.1.2.6.2	Ersatzverfahren	12
4.1.1.2.6.3	Hämodialyseverfahren	12
4.1.1.2.6.4	Dialysatoren	12
4.1.1.2.6.5	Effekte der Hämodialyse	13
4.1.1.2.6.6	Peritonealdialyse	13
4.1.1.2.6.7	Nierentransplantation	13
4.1.1.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei niereninsuffizienten Patienten	13
4.1.1.3.1	Epidemiologie	13
4.1.1.3.2	Risikofaktoren	13
4.1.1.3.3	Atherosklerose als grundlegender Prozess	14
4.1.1.3.4	Oxidantien und Antioxidantien	14

4.1.1.3.4.1	Oxidative Spezies	14
4.1.1.3.4.2	Oxidativer Stress und sein Effekt.....	15
4.1.1.3.4.3	Oxidativer Stress bei Niereninsuffizienten	15
4.1.1.3.4.4	Marker	16
4.1.1.3.4.4.1	Oxidierter Lipide, Proteine und oxidativ geschädigte DNA als Marker	16
4.1.1.3.4.4.2	Enzymatischer Antioxidantien als Marker	16
4.1.1.3.4.4.3	Nichtenzymatische Antioxidantien als Marker	17
4.1.2	Beschreibung der Technologie	17
4.1.2.1	Vitamine als Antioxidantien	17
4.1.2.2	Epidemiologische Studien zur Wirkung antioxidativer Vitamine auf kardiovaskuläre Erkrankungen	18
4.2	Fragestellung.....	18
4.3	Medizinische Bewertung.....	20
4.3.1	Methodik	20
4.3.1.1	Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen.....	20
4.3.1.1.1	Studienpopulation	20
4.3.1.1.2	Verglichene Technologien	20
4.3.1.1.3	Zielgrößen	21
4.3.1.1.4	Studientypen.....	21
4.3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Informationssynthese	21
4.3.1.3	Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information	23
4.3.1.3.1	Datenquellen	23
4.3.1.3.2	Selektion	23
4.3.1.3.3	Datenextraktion.....	23
4.3.1.3.4	Bewertung und Synthese der Information.....	23
4.3.2	Ergebnisse.....	24
4.3.2.1	Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und Selektion der Literatur stellen.....	24
4.3.2.2	Beschreibung und Informationssynthese der eingeschlossenen Studien	26
4.3.2.2.1	Studien zur oralen Supplementation und Infusion mit antioxidativen Vitaminen.....	26
4.3.2.2.1.1	Studiencharakteristika	26
4.3.2.2.1.1.1	Fragestellung, Zielgrößen und Studienpopulation	27
4.3.2.2.1.1.2	Allgemeine Angaben.....	28
4.3.2.2.1.1.3	Studiendesign	28
4.3.2.2.1.1.4	Intervention.....	32
4.3.2.2.1.1.5	Begleitmedikation	32
4.3.2.2.1.1.6	Patientencharakteristika	32
4.3.2.2.1.2	Studienqualität.....	36
4.3.2.2.1.2.1	Auswahl der Studienteilnehmer	36
4.3.2.2.1.2.2	Zuordnung und Studienteilnahme.....	36
4.3.2.2.1.2.3	Intervention und Studienadministration.....	37
4.3.2.2.1.2.4	Outcomemessung.....	37
4.3.2.2.1.2.5	Dropouts	38
4.3.2.2.1.2.6	Statistische Analyse.....	38
4.3.2.2.1.3	Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf klinische Zielgrößen	39
4.3.2.2.1.4	Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf intermediäre Zielgrößen ..	40
4.3.2.2.1.5	Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf gefäßverändernde Zielgrößen	40
4.3.2.2.1.6	Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf Marker für oxidativen Stress	41
4.3.2.2.2	Studien zur Supplementation mit antioxidativen Vitaminen durch Vitamin E-beschichtete Hämodialysemembranen	44
4.3.2.2.2.1	Studiencharakteristika	45
4.3.2.2.2.1.1	Fragestellung, Zielgrößen und Studienpopulation	45
4.3.2.2.2.1.2	Allgemeine Angaben.....	46

4.3.2.2.2.1.3	Studiendesign	46
4.3.2.2.2.1.4	Intervention	49
4.3.2.2.2.1.5	Begleitmedikation	51
4.3.2.2.2.1.6	Patientencharakteristika	53
4.3.2.2.2	Studienqualität	55
4.3.2.2.2.2.1	Auswahl der Studienteilnehmer	55
4.3.2.2.2.2.2	Zuordnung und Studienteilnahme	55
4.3.2.2.2.2.3	Intervention und Studienadministration	56
4.3.2.2.2.2.4	Outcomemessung	56
4.3.2.2.2.2.5	Dropouts	60
4.3.2.2.2.2.6	Statistische Analyse	60
4.3.2.2.2.3	Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf klinische Zielgrößen	60
4.3.2.2.2.4	Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf intermediäre Zielgrößen	60
4.3.2.2.2.5	Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf gefäßverändernde Zielgrößen	60
4.3.2.2.2.6	Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamine E-beschichteter Membran auf Marker für oxidativen Stress	62
4.3.2.3	Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen zur medizinischen Bewertung	67
4.3.3	Diskussion	68
4.3.3.1	Diskussion der Methodik	68
4.3.3.2	Diskussion der Ergebnisse	69
4.3.3.3	Forschungsbedarf	70
4.4	Ökonomische Bewertung	70
4.4.1	Methodik	70
4.4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	70
4.4.1.2	Datenquellen, Selektion, Aufbereitung und Bewertung der Information	72
4.4.1.2.1	Datenquellen	72
4.4.1.2.2	Informationsselektion	72
4.4.1.2.3	Extraktion der Information	72
4.4.1.2.4	Bewertung der Studienqualität	74
4.4.1.3	Informationssynthese	74
4.4.1.3.1	Währungskonversion und Inflationsbereinigung	74
4.4.1.3.2	Tabellarische Zusammenfassung	74
4.4.1.3.3	Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen	74
4.4.2	Ergebnisse	75
4.4.2.1	Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und Selektion der Literaturstellen	75
4.4.2.2	Darstellung der ausgeschlossenen Studie zur Kosteneffektivität antioxidativer Vitamine	75
4.4.2.2.1	Fragestellung	75
4.4.2.2.2	Methodik	75
4.4.2.2.3	Effekte	75
4.4.2.2.4	Kosten	75
4.4.2.2.5	Ergebnisse	76
4.4.2.2.6	Schlussfolgerung der Autoren	76
4.4.3	Diskussion	76
4.5	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	77
4.6	Schlussfolgerung	77
5	Anhang	78
5.1	Abkürzungsverzeichnis	78
5.2	Glossar	83
5.3	Tabellenverzeichnis	88
5.4	Literaturrecherche	90
5.5	Checklisten für die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit	104

5.5.1.	Studien zur oralen Supplementation und Infusion von antioxidativen Vitaminen.....	104
5.5.2	Studien zur Supplementation durch Vitamin E-beschichtete Dialysemembranen	112
5.6	<i>Checkliste für die ökonomische Bewertung</i>	123
5.7	<i>Extraktionstabellen</i>	125
5.7.1	Studien zur oralen Supplementation und Infusion von antioxidativen Vitaminen.....	125
5.7.2	Studien zur Supplementation durch Vitamin E-beschichtete Dialysemembranen	137
6	Literaturverzeichnis	156
6.1	<i>Verwendete Literatur</i>	156
6.2	<i>Bewertete Literatur</i>	160
6.3	<i>Ausgeschlossene Literatur</i>	162
6.3.1	Thematisch relevante Literaturstelle ohne eigene Ergebnisse oder Hintergrundliteratur	162

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Innerhalb der letzten zehn Jahre haben kontinuierliche Fortschritte in der Immunsuppression zur Verminderung der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation geführt. So betrug in den USA die Halbwertszeit für ein Organ eines toten Spenders in der Kohorte 1998 bis 1999 11,6 Jahre gegenüber 7,9 Jahren in der Kohorte von 1988 bis 1989, für das Organ eines Lebendspenders in der Kohorte 1998 bis 1999 19,3 Jahre gegenüber 12,5 Jahren 1988 bis 1989 (Magee et al. 2004). Trotzdem sterben Patienten nach Nierentransplantation deutlich früher als die Allgemeinbevölkerung. Die führende Todesursache nach Nierentransplantation sind mit 30 bis 40 % aller Todesfälle kardiovaskuläre Erkrankungen (Briggs 2001). Die Sterberaten durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Nierentransplantaten sind doppelt bis fünfmal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (Foley et al. 1998, Parfrey et al. 1999). Die kumulative Rate für kardiovaskuläre Ereignisse nach 15 Jahren liegt bei schätzungsweise 23 % (Kasiske et al. 2000). Für Hämodialysepatienten liegt das Risiko sogar noch höher: Hier ist das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu sterben gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 5- bis 20-fache erhöht (Himmelfarb et al. 2002).

Patienten nach Nierentransplantation weisen - teilweise bedingt durch die immunsuppressive Medikation - erhöhte Prävalenzen der traditionellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus). Außerdem treten bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium, aber auch nach Nierentransplantation, weitere potenzielle Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (KHK) gegenüber der Allgemeinbevölkerung verstärkt auf: erhöhte Homocysteinspiegel und oxidierte Lipoproteine, die in Verdacht stehen, die atherogenetische Potenz von „Low Density“-Lipoproteinen (LDL) stark zu erhöhen. Darüber hinaus konnte auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gezeigt werden, dass dieser Zustand ein Milieu erhöhten oxidativen Stresses darstellt, der Lipide, Kohlenhydrate, Proteine, Aminosäuren und die DNA-Struktur modifiziert und über mehrere Stoffwechselwege die Förderung atherosklerotischer Prozesse bewirkt (Himmelfarb et al. 2002).

Seit längerem wurde angenommen, dass antioxidative Vitamine - insbesondere die Vitamine A, C und E - diesem oxidativen Stress entgegenwirken und damit auch einen protektiven Effekt gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen aufweisen könnten. In den letzten Jahren war eine große Anzahl auch randomisierter Interventionsstudien zur Primär- oder Sekundärprävention in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt worden. Metaanalysen dieser Studien haben jedoch ergeben, dass ein protektiver Effekt antioxidativer Vitamine gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen nicht nachweisbar ist (Shekelle et al. 2003). Dies könnte jedoch aufgrund des hohen Stellenwerts des oxidativen Stresses bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit renaler Ersatztherapie oder mit Nierentransplantation anders sein. Deshalb soll hier die Evidenz zur Wirksamkeit antioxidativer Vitamine bei der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen speziell bei diesen Patientengruppen analysiert werden.

Bei den knappen finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen darf sich die Beurteilung einer medizinischen Technologie aber nicht nur auf die medizinische Effektivität beschränken sondern muss zusätzlich ökonomische Aspekte zur Evaluation ihrer Wirtschaftlichkeit erfassen. Im vorliegenden Health Technology Assessment (HTA)-Bericht sollen dementsprechend die medizinische Wirksamkeit und die Wirtschaftlichkeit der Supplementation mit den antioxidativen Vitaminen A, C, E bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Patienten nach Nierentransplantation zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mittels einer systematischen Übersichtsarbeit der Literatur bewertet werden.

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

Das Risiko für niereninsuffiziente Patienten, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, liegt weit über dem der Allgemeinbevölkerung. Insbesondere Nierenerkrankte mit Ersatztherapien (Dialysepatienten und Patienten mit Nierentransplantation) zeigen erhöhte traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, aber auch Risikofaktoren, die durch die Dysfunktion des renalen Systems bedingt sind. In Kombination mit der für Niereninsuffiziente nötigen Medikation ergibt sich eine Erhöhung des oxidativen Stresses, der wiederum die Progression der Atherosklerose infolge von erhöhter Lipidoxidation und Endothelschädigung fördert. Diese Verbindung zwischen Lipidoxidation und der Entstehung von Atherosklerose stellt die logische Grundlage für einen angenommenen präventiven Effekt einer Supplementation mit antioxidativen Vitaminen (Vitamin A, C und E) dar. Für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen ohne Nierenerkrankungen ließ sich ein solcher Effekt nicht nachweisen, dies könnte jedoch in der Hochrisikogruppe der Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und Nierenersatztherapien anders sein.

2.2 Fragestellung

In einer systematischen Übersichtsarbeit der Literatur soll untersucht werden, ob eine Supplementation mit den antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, dialysepflichtigen Patienten und Patienten nach Nierentransplantation mit oder ohne kardiovaskulären Erkrankungen ein medizinisch wirksames Verfahren zur Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen darstellt. Zudem soll eine systematische Übersichtsarbeit über die Wirtschaftlichkeit dieser Präventionsmaßnahme durchgeführt werden.

2.3 Methodik

Es wird eine systematische Literaturübersicht mit dokumentierter Literaturrecherche und -selektion, vorabdefinierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie dokumentierter Extraktion und Bewertung der Literatur nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin durchgeführt.

2.4 Ergebnisse

Für die medizinische Bewertung erfüllten 21 Publikationen die Einschlusskriterien, für die ökonomische Bewertung konnte keine geeignete Studie identifiziert werden. Zwei Studien (vier Publikationen) untersuchten den Einfluss von oraler Supplementation zur Sekundärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte. Zur Frage der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse konnten keine Publikationen identifiziert werden. 17 Studien untersuchten den Einfluss einer oralen Supplementation oder Infusion antioxidativer Vitamine oder der Supplementation durch mit Vitamin E-beschichteten Dialysemembranen auf intermediäre Endpunkte wie oxidativen Stress oder gefäßverändernde Parameter.

Die beiden randomisierten klinischen Studien zur Sekundärprävention mit oral supplementiertem Vitamin E bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz bzw. bei Hämodialysepatienten zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Während sich bei niereninsuffizienten Patienten nach 4,5 Jahren Supplementation mit 400 IU Vitamin E täglich weder ein protektiver noch ein risikoerhöhender Einfluss auf eine Kombination kardiovaskulärer Ereignisse aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen nachweisen ließ, berichtete die zweite Studie eine Halbierung des Risikos, einen tödlichen, einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt, einen Schlaganfall, eine periphere vaskuläre Erkrankung oder eine instabile Angina zu erleiden, im Studienarm mit Vitamin E-Supplementation von 800 IU täglich (RR = 0,46 95 %-KI: 0,27-0,78 p = 0,014).

In 16 von 17 Studien mit intermediären Endpunkten war die Vitaminsupplementation bei einer oder mehrerer der untersuchten Zielgrößen mit einer Veränderung in der erwarteten Richtung zu beobachten, d. h. die Konzentrationen der Marker für oxidativen Stress nahmen in der Interventionsgruppe ab, die Progression der Kalzifizierung der Aorten (nur eine Studie) war geringer, die Intima-Media-Dicke nahm ab und das Lipidprofil zeigte positive Veränderungen.

Zur Wirtschaftlichkeit liegen keine Ergebnisse aus Studien vor.

2.5 Diskussion

Mögliche Erklärungen für das unterschiedliche Ergebnis der beiden Studien mit klinischen Endpunkten können in den unterschiedlichen Studienpopulationen mit verschiedenen hohen Erkrankungsrisiken, in der unterschiedlichen Dosierung bei der Intervention oder in zufälliger Variation liegen. Die Aussagekraft von Studien zum Effekt antioxidativer Vitamine auf intermediäre Endpunkte wie oxidative Stressmarker ist aufgrund des Fehlens klinisch relevanter Endpunkte von vornherein darauf beschränkt, einzelne Zwischenschritte der postulierten biologischen Wirkmechanismen, über die möglicherweise ein präventiver Effekt erzielt werden könnte, nachzuweisen. Die überwiegend mangelhafte Planungs- und Berichtsqualität der 17 identifizierten Studien und ein möglicher „publication bias“ schränken die Aussagekraft weiter ein.

2.6 Schlussfolgerung

Die Evidenz ist nicht ausreichend, um eine Aussage über einen sekundärpräventiven Effekt antioxidativer Vitamine bei kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie treffen zu können. Es fehlen randomisierte, placebokontrollierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen, die den Einfluss oral applizierter oder durch beschichtete Hämodialysemembranen verabreichter antioxidativer Vitamine bei dieser Patientengruppe untersuchen.

Zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Supplementation antioxidativer Vitamine bei den genannten Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung, so dass hier ebenfalls keine Aussagen getroffen werden können. Im Unterschied zur Situation bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ohne Nierenerkrankung, wo die Evidenz mittlerweile ausreichend ist, um einen sekundärpräventiven Effekt der untersuchten antioxidativen Vitamine auszuschließen, ist die Frage bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie noch ungeklärt.

Zur Wirtschaftlichkeit können keine Aussagen gemacht werden.

3 Kurzfassung

3.1 Einleitung

Die Sterberate durch kardiovaskuläre Erkrankungen für nierentransplantierte Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um den doppelten bis fünffachen Wert erhöht. Für Hämodialysepatienten liegt diese Rate sogar noch höher: Hier ist das Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, um das fünf bis 20-fache erhöht. Neben den klassischen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyper- und Dislipidämie weisen diese Patientengruppen ebenso wie chronisch Niereninsuffiziente ohne Ersatztherapie erhöhten oxidativen Stress auf. Während bei Nierentransplantierten der Stress auf die angewendeten Immunsuppressiva zurückzuführen ist, erzeugt bei dialysepflichtigen Patienten die Dialyse selbst reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die ein Ungleichgewicht des antioxidativen Systems herbeiführen. Des Weiteren führt die Niereninsuffizienz an sich bei allen Patientengruppen zu einer Überlastung mit harnpflichtigen Substanzen, die gepaart mit einer renal bedingten erniedrigten Erythrozytenzahl zu einem Überschuss an ROS führen. Oxidativer Stress führt aber zu Schädigung von Makromolekülen wie Lipiden, Proteinen und der DNA und ist an der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen ursächlich beteiligt. Antioxidative Vitamine (Vitamin E, C und A), die mit der Nahrung zugeführt werden müssen, reduzieren sowohl bei niereninsuffizienten Patienten als auch in der Allgemeinbevölkerung die Entstehung reaktiver Substanzen oder die Peroxidation von Membranlipiden. In den letzten Jahren ist eine große Anzahl auch randomisierter Interventionsstudien zur Primär- oder Sekundärprävention in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt worden. Metaanalysen dieser Studien haben jedoch ergeben, dass ein protektiver Effekt antioxidativer Vitamine gegenüber kardiovaskulären Erkrankungen nicht nachweisbar ist. Dies könnte jedoch aufgrund des hohen Stellenwerts des oxidativen Stresses bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Patienten mit renaler Ersatztherapie oder mit Nierentransplantation anders sein. Deshalb soll hier die Evidenz zur Wirksamkeit antioxidativer Vitamine bei der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen speziell bei diesen Patientengruppen analysiert werden.

3.2 Fragestellung

Zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit werden im Einzelnen folgende Fragenkomplexe untersucht:

1. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, die eine Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetische Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Primärprävention) ?
2. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, die eine Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetische Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Sekundärprävention)?
3. Wie groß sind die erzielte Risikoreduktion und der Anteil der durch eine Prävention zu verhindernden Ereignisse in Primär- oder Sekundärprävention, falls jeweils ein reduzierender Effekt antioxidativer Vitamine nachweisbar ist?
4. In welcher Dosierung und Applikationsform erwiesen sich die genannten antioxidativen Vitamine einzeln oder in Kombination in der Primär- oder Sekundärprävention als wirksam, falls eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte?
5. Oxidativer Stress tritt bei Patienten nach Nierentransplantation, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie verstärkt auf und wird als ein Faktor betrachtet, der das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patientengruppen erhöht. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E oxidativen Stress, gemessen anhand von Biomarkern, bei den genannten Patientengruppen reduzieren?

Die ökonomische Bewertung untersucht anhand einer systematischen Übersichtsarbeit von gesundheitsökonomischen Studien die ökonomischen Aspekte, insbesondere die Kosteneffektivität einer

Supplementation mit den genannten Vitaminen zur Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse. Im Einzelnen werden folgende Fragen untersucht:

1. Wie hoch sind die Kosten für eine Prävention mit antioxidativen Vitaminen pro Patient?
2. Wie hoch sind die zusätzlichen Nettokosten einer Intervention mit antioxidativen Vitaminen (Kosten für die Intervention abzüglich der Einsparungen durch vermiedene kardiovaskuläre Ereignisse) pro zusätzlichem, ereignisfreiem Überleben im Vergleich ohne Intervention? Als Ereignis kommen patientennahe kardiovaskuläre Ereignisse oder eine Kombination mehrerer kardiovaskulärer Ereignisse in Frage.

3.3 Medizinische Bewertung

3.3.1 Methodik

3.3.1.1 Einschlusskriterien für die medizinische Evaluation

Es werden alle Primärstudien eingeschlossen, die die folgenden Kriterien zu Studienpopulation, untersuchten Technologien und Vergleichstechnologien, Zielgrößen und Studientypen erfüllen:

Studienpopulation: Patienten nach Nierentransplantation, dialysepflichtige Patienten, nicht-dialysepflichtige Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, Patienten mit diabetischer Nephropathie. Bei diesen Patientengruppen sollen sowohl Patienten mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen eingeschlossen werden.

Technologien und Vergleichstechnologien: Vitamin A, C, E einzeln oder kombiniert mit genau definierter Dosis und Vitamin E-beschichtete Dialysemembranen bei Hämodialysepatienten. Als Vergleichstechnologien werden entweder Placeboverabreichung oder eine Dialysemembran ohne Vitamin E, deren Biokompatibilität der der Vitamin E-Membran vergleichbar ist, als geeignet anerkannt.

Zielgrößen: klinische Endpunkte kardiovaskulärer Erkrankungen mit einem Mindest-Follow-Up von sechs Monaten, intermediäre Endpunkte wie oxidativer Stress oder Vorstufen kardiovaskulärer Erkrankungen ohne Beschränkung des Follow-Up-Zeitraums

Studientypen: randomisierte klinische Studien, nicht-randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Vergleichsgruppen, prospektive Beobachtungsstudien mit parallelen Vergleichsgruppen.

3.3.1.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde durch eine Abfrage der elektronischen Datenbanken des DIMDI durchgeführt. Der Recherchezeitraum reichte von 1995 bis zum 04. April 2005.

Nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHS-EED, der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Dokumentation und Information (DAHTA des DIMDI) und der INAHTA-Datenbank ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

3.3.1.3 Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur

Die o. g. Ein- und Ausschlusskriterien werden verwendet, um die Artikel anhand ihrer Titel und Zusammenfassungen primär thematisch vorzuselektieren und für potenziell in Frage kommende Artikel eine Volltextversion zu bestellen. Zwei Mitarbeiter beurteilen die im Volltext bestellten Literaturstellen unabhängig voneinander daraufhin, ob sie eingeschlossen werden sollen. Alle Selektionsschritte werden in Form der Referenzlisten beim DIMDI hinterlegt. Ausschlussgründe für die im Volltext bestellte Literatur werden angegeben.

Die Bewertung der eingeschlossenen Artikel erfolgt anhand von standardisierten Checklisten, die Extraktion anhand von vor der Auswertung entwickelten Extraktionstabellen und -formulare.

3.3.1.4 Informationssynthese

Es erfolgte eine Gliederung der berücksichtigten Studien nach Art der Intervention (orale Vitamin-supplementation oder Infusion und Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran), eine Beschreibung und Qualitätsbewertung der berücksichtigten Studien und eine tabellarische, qualitative Informationssynthese.

3.3.2 Ergebnisse

3.3.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche des DIMDI in den Literaturdatenbanken ergab 1213 Treffer bei der Recherche-strategie für die medizinische Bewertung und 624 Treffer bei der Recherchestrategie für die ökonomische Bewertung. Die Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank und den HTA-Datenbanken erzielte 113 Treffer. Nach Sichtung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten für die medizinische Bewertung 21 Publikationen eingeschlossen werden, für die ökonomische Bewertung konnte keine geeignete Studie identifiziert werden. Sieben Studien untersuchten den Einfluss von oraler Supplementation oder Infusion antioxidativer Vitamine, zwölf Studien den Einfluss von mit Vitamin E-beschichteten Dialysemembranen bei Hämodialysepatienten. Zwei Publikationen wurden zur Information über das Studiendesign einer der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien verwendet.

3.3.2.2 Antioxidative Vitamine zur Primärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte

Studien mit einer Population ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung und klinische Zielgrößen, wie manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder Todesfälle, konnten nicht identifiziert werden.

3.3.2.3 Antioxidative Vitamine zur Sekundärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte

Es konnten zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zu dieser Fragestellung identifiziert werden. In der SPACE-Studie zeigte sich bei Hämodialysepatienten (n = 196) nach einem Follow-Up von im Median 1,4 Jahren (519 Tage) ein protektiver Effekt des oral verabreichten Vitamin E von 800 IU pro Tag auf die kombinierte Ereignisrate aus tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung und instabiler Angina in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR = 0,46 95 %-KI: 0,27-0,78, p = 0,014). Die zweite Publikation zu dieser Fragestellung stellte eine Post-Hoc-Analyse der Subgruppe der Patienten mit gering- und mittelgradiger Niereninsuffizienz der HOPE-Studie dar (n = 993). Die Intervention bestand hier in einer täglichen Dosis von 400 IU Vitamin E. Nach einem medianen Follow-Up von 4,5 Jahren konnte kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt auf die kombinierte Ereignisrate von kardialen Todesfällen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen werden.

Die methodische Qualität dieser Studien war gut. Es handelte sich um doppelt verblindete randomisierte multizentrische Studien mit verdeckter Studienzuweisung und guter Planungs- und Durchführungsqualität.

3.3.2.4 Der Einfluss antioxidativer Vitamine auf intermediäre Zielgrößen

17 Studien wurden identifiziert, die entweder den Einfluss von oraler Vitamin E- oder Vitamin C-Supplementation oder intravenöser Vitamin C-Infusion (sechs Publikationen) oder den Einfluss von Dialysemembranen mit Vitamin E-Beschichtung (zwölf Publikationen, eine davon in beiden Kategorien) auf Biomarker für oxidativen Stress oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Gefäßveränderungen als Zielgrößen untersuchten.

Bei 16 von 17 Studien war die Vitaminsupplementation bei einer oder mehrerer der untersuchten Zielgrößen mit einer Veränderung in der erwarteten Richtung zu beobachten, d. h. die Konzentrationen der Marker für oxidativen Stress nahmen in der Interventionsgruppe ab, die Progression der Kalzifizierung der Aorten (nur eine Studie) war geringer, die Intima-Media-Dicke nahm ab und das Lipidprofil zeigte positive Veränderungen. Bei einem Großteil der Studien wurde die statistische Unsicherheit in Form von Hypothesentests nur für Prä-Post-Vergleiche innerhalb des jeweiligen Studienarms angegeben, jedoch nicht für den eigentlich relevanten Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die methodische Qualität der 17 Studien war insgesamt stark eingeschränkt, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Verteilung von potenziellen Störgrößen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen wahrscheinlich ist. Inwiefern es sich um repräsentative Stichproben der entsprechenden Zielpopulationen im klinischen Alltag handelt, lässt sich aufgrund der schlechten Planungs- und Berichtsqualität ebenfalls kaum abschätzen.

3.3.3 Diskussion

Es konnten nur zwei Studien identifiziert werden, die patientenrelevante Zielgrößen in der Form des Auftretens klinischer Ereignisse kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchten. Beide Studien kommen

zu unterschiedlichen Ergebnissen. Mögliche Erklärungen für das unterschiedliche Resultat können in den unterschiedlichen Studienpopulationen mit verschiedenen hohen Erkrankungsrisiken, in der unterschiedlichen Dosierung bei der Intervention oder in zufälliger Variation liegen.

Bei Studienpopulationen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und ohne oder nur einem geringen Prozentsatz von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen kann die Aussage, dass Vitamin E-Supplementation keine protektiven Effekte zeigt, aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten zehn Jahre als ausreichend bestätigt gelten. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen.

Die Aussagekraft von Studien zum Effekt antioxidativer Vitamine auf intermediäre Endpunkte wie oxidative Stressmarker ist aufgrund des Fehlens klinisch relevanter Endpunkte von vornherein darauf beschränkt, einzelne Zwischenschritte der postulierten biologischen Wirkmechanismen, über die möglicherweise ein präventiver Effekt erzielt werden könnte, nachzuweisen. In den 17 identifizierten Studien war stets zumindest einer der erwarteten Effekte wie eine Verminderung der Konzentration oxidativer Stressmarker, eine Verbesserung des Lipidprofils, Verminderung der Intima-Media-Dicke oder geringere Progression der Kalzifizierung feststellbar. Die mangelhafte Planungs- und Berichtsqualität der auf intermediäre Endpunkte zielenden Studien bedingt jedoch, dass nicht auszuschließen ist, dass die berichteten Effekte durch Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verzerrt sind.

3.4 Ökonomische Bewertung

3.4.1 Methodik

Für die ökonomische Bewertung gelten die gleichen Einschlusskriterien für Studienpopulation und Technologien, die Zielgrößen werden jedoch auf klinisch relevante Endpunkte beschränkt. Als gesundheitsökonomische Studientypen werden Kostenstudien, Kostenminimierungs-, Kostenkonsequenzen-, Kosteneffektivitäts-, Kostennutzwert- und Kostennutzenanalysen eingeschlossen.

Literaturrecherche und -selektion erfolgen analog zur medizinischen Bewertung. Die Bewertung der methodischen Qualität und Extraktion der Daten wird anhand von standardisierten Kriterienkatalogen für gesundheitsökonomische Evaluationen vorgenommen, die Extraktion anhand von vor der Auswertung entwickelten standardisierten Berichtsformularen.

3.4.2 Ergebnisse

In der Literaturrecherche konnte keine gesundheitsökonomische Studie identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprach. Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit einer kardiovaskulären Prävention durch antioxidative Vitamine bei Patienten nach Nierentransplantation, bei dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

3.4.3 Diskussion

Untersuchungen der Wirtschaftlichkeit setzen voraus, dass ein gesicherter medizinischer Effekt nachgewiesen ist. Dies ist derzeit nicht der Fall. In Deutschland betragen die Kosten für eine jährliche Therapie mit einer täglichen Dosis von 400 mg Vitamin E ca. 93 EURO (Rote Liste ® Juli 2005, Größe N3). Dies wären vergleichsweise niedrige Kosten, wenn bei einer Population, die wie Patienten mit Nierenerkrankungen und Nierentransplantation ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben eine Reduktion der Ereignishäufigkeit erreicht werden könnte, da kardiovaskuläre Ereignisse auch in Deutschland mit hohen Kosten verbunden sind.

3.5 Schlussfolgerung

Die Evidenz ist nicht ausreichend, um eine Aussage über einen sekundärpräventiven Effekt antioxidativer Vitamine bei kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie treffen zu können. Es fehlen randomisierte, placebokontrollierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen, die den Einfluss oral applizierter oder durch beschichtete Hämodialysemembranen verabreichter antioxidativer Vitamine bei dieser Patientengruppe untersuchen.

Zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Supplementation antioxidativer Vitamine bei den genannten Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung, so dass hier ebenfalls keine Aussagen getroffen werden können. Im Unterschied zur Situation bei Patienten mit

kardiovaskulärer Vorerkrankung ohne Nierenerkrankung, wo die Evidenz mittlerweile ausreichend ist, um einen sekundärpräventiven Effekt der untersuchten antioxidativen Vitamine auszuschließen, ist die Frage bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie noch ungeklärt.

Bevor die Wirtschaftlichkeit einer Primär- oder Sekundärprävention einer antioxidativen Vitamin-supplementation auf kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht werden kann, muss die Frage der medizinischen Wirksamkeit geklärt werden.

4 Hauptdokument

4.1 Einleitung

4.1.1 Beschreibung der Zielerkrankung

4.1.1.1 Kardiovaskuläre Erkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen bezeichnen alle Erkrankungen, die Herz und Gefäße betreffen, zusammengefasst: Erkrankungen der Koronararterien, rheumatisches Fieber, periphere arterielle Erkrankungen, zerebrale arterielle Krankheiten und Schlaganfall sowie kongenitale Herzerkrankungen (Mackay et al. 2004). Häufig liegt den kardiovaskulären Erkrankungen der Prozess der Atherosklerose zugrunde (Mackay et al. 2004).

In den meisten europäischen Ländern liegt der Anteil von Todesursachen, die auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen sind, bei über 40 % (Kromhout 2001). 2002 starben weltweit 16,7 Millionen Menschen infolge dieser Erkrankungen (Mackay et al. 2004). Zu den klassischen Risikofaktoren, die eine kardiovaskuläre Erkrankung bedingen, zählen Diabetes, Rauchen, Bewegungsmangel, erhöhtes Cholesterin, Hypertonie und Adipositas.

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen auch einen bedeutenden Teil der Kosten im Gesundheitswesen und in der Volkswirtschaft. So wurden 2002 223,6 Mrd. Euro für die Behandlung von Krankheiten ausgegeben, davon entfielen 35,4 Mrd. Euro auf Krankheiten des Kreislaufsystems. Sie standen bei den Ausgaben mit 15,8 % der Gesamtkosten an erster Stelle. 2002 betrug der Anteil der Krankheiten des Kreislaufsystems an verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren mit 287000 Erwerbstätigkeitsjahren bei Männern 9,6 %, bei Frauen mit 119000 Erwerbstätigkeitsjahren 5,5 % (Statistisches Bundesamt 2004).

4.1.1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Die Funktion der Niere beschränkt sich nicht nur auf die Absonderung vorwiegend stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte wie Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Ammoniak oder Medikamente und Fremdstoffe, sie übernimmt daneben noch vielfältige Regulierungen des gesamten Stoffwechsels. Sowohl der Säure-Base-Haushalt als auch der Ionen- und Wasserhaushalt unterliegt größtenteils ihrer Kontrolle. Des Weiteren besitzt die Niere eine endokrine Funktion. Die wichtigsten Hormone sind dabei das Renin, das maßgeblich zur arteriellen Blutdruckregulierung beiträgt, und das Hormon Erythropoetin, das zur Bildung der roten Blutkörperchen benötigt wird. Aus Vitamin D bildet die Niere das eigentlich wirksame Vitamin-D-Hormon (Calcitriol), das für den Knochenstoffwechsel und für die Kalziumaufnahme aus dem Darm von Bedeutung ist.

Die funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. In jeder Niere finden sich ca. ein bis zwei Millionen Nephrone. Sie gliedern sich in das Nierenkörperchen, das in der Rinde liegt, und das Tubulussystem, das im Mark zu finden ist. Das Nierenkörperchen, in dem die Urinbildung erfolgt, besteht aus einem Knäuel von Arteriolen (Glomerulum), das von einem Epithel, der so genannten Bowmannschen Kapsel, bedeckt wird.

Der renale Blutfluss entspricht etwa 25 % des vom Herzen geförderten Blutvolumens. In den Glomerulumkapillaren wird das Blutplasma ultrafiltriert, d. h. dass die Plasmaproteine in den Kapillaren verbleiben und das Filtrat durch eine den Kapillaren aufliegende Basalmembran als Primärharn in die Bowmannsche Kapsel abgegeben wird. Möglich ist die Filtration durch einen Druckunterschied des hydrostatischen Drucks, der vom Herzen aufgebaut wird, und dem kolloidosmotischen Druck. Die pro Minute von beiden Nieren gefilterte Plasmamenge bezeichnet man als glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR ist demnach vom Blutdruck und von der Funktionalität der Basalmembran abhängig, wird aber auch durch die Niere selbst reguliert und gilt als ein wichtiger diagnostischer Marker für die Nierenfunktion.

Im Tubulussystem erfolgt die Rückresorption des Wassers und darin gelöster Stoffe, dessen Volumen 99 % des Primärharns beträgt. Neben der Rückführung des Wassers in den Blutkreislauf werden bei diesem Schritt Substanzen rückresorbiert, die bei der glomerulären Filtration durch die Basalmembran gelangen. Dabei handelt es sich um Kalium-, Natrium-, Magnesium- und Chlorid-Ionen, die der homöostatischen Regulierung dienen, um Bicarbonat, das für das Säure-Base-Gleichgewicht verantwortlich ist, und auch um größere Moleküle, wie Glukose, Harnstoff und niedrigmolekulares Albumin (Protein). Im Gegensatz zur Glukose, die vollständig rückresorbiert wird, werden das Polysaccharid

Inulin und das basische Endprodukt des Muskelstoffwechsels Kreatin von einer gesunden Niere nicht resorbiert (Keller 2002).

4.1.1.2.1 Definition der Niereninsuffizienz

Die Niereninsuffizienz kann in akuter und in chronischer Form auftreten. Beide Formen sind eine qualitative Funktionsstörung der Niere. Erstere beschreibt einen akut einsetzenden, meist reversiblen Schaden des Nierengewebes oder eine vorübergehend eingeschränkte Funktionsfähigkeit bezogen auf die Absorption bzw. Resorption. Die chronische Niereninsuffizienz bezeichnet eine progrediente Gewebsschädigung und damit eine kontinuierlich abnehmende Funktionstätigkeit der Niere. Laut Definition der National Kidney Foundation (K / DOQI) bezeichnet sie einen durch Biopsie, bildgebende Verfahren oder geeignete Marker festgestellten Nierenschaden, der länger als drei Monate besteht - mit oder ohne sinkende GFR - oder eine GFR unter 60 ml/min/1,73 m² über mindestens drei Monate - mit oder ohne diagnostizierten Nierenschaden. Die Schwere der chronischen Niereninsuffizienz wird über die GFR bestimmt. Es werden fünf Stadien unterschieden (National Kidney Foundation 2002):

Tabelle 1: Stadien der Niereninsuffizienz.

Stadium	Beschreibung	GFR (mL/min/1,73m ²)
1	Nierenschädigung mit normaler oder höherer GFR	> 90
2	Nierenschädigung mit gering erniedrigter GFR	60 bis 89
3	Nierenschädigung mit moderat erniedrigter GFR	30 bis 59
4	Nierenschädigung mit deutlich erniedrigter GFR	15 bis 29
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate.

Ein Nierenversagen ist dann gegeben, wenn die GFR unter 15 ml/min/1,73 m² sinkt und sich Symptome einer Urämie häufen. Auch wenn unabhängig von der GFR eine Nierenersatztherapie zur Abwendung lebensbedrohlicher Risiken indiziert ist, spricht man von Nierenversagen.

Die Bezeichnung „Nierenerkrankung im Endstadium“ bzw. „terminale Niereninsuffizienz“ ist nicht mit der Bezeichnung „Nierenversagen“ gleichzusetzen. Vielmehr beschreibt der Begriff eine Nierenerkrankung, die bereits durch Hämodialyse oder durch eine Transplantation therapiert wird. Die Definition der Nierenerkrankung im Endstadium hängt nicht von Funktionsparametern der Niere ab, sondern nur von der momentan durchgeführten Therapie.

4.1.1.2.2 Klinik

Im fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz kommt es zu deutlichen Symptomen der Urämie. Sie können auf Störungen in der Regulation des Flüssigkeitshaushalts, des Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewichts, der Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und den Hormonmetabolismus zurückgeführt werden. Störungen in der Flüssigkeitsregulation können entweder zu einer Dehydratation oder zu Unterhautödemen führen. Störungen des Elektrolytgleichgewichts (Natrium, Kalium, Kalzium) sind mit Fehlregulationen im Tubulusapparat zu begründen. Erhöhte Plasmaspiegel können zu Ödemen, neuromuskulären Problemen, Kardiotoxizität und Verkalkungen führen. Erniedrigte Werte können eine Dehydratation, Muskelschwäche, Tetanie und Osteodystrophie zur Folge haben. Störungen im Säure-Basen-Haushalt führen oft zu einer metabolischen Azidose. Sie sind vor allem auf eine verminderte Feinregulation im Tubulussystem zurückzuführen. Störungen bei der Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten wie z. B. Harnstoff gründen vor allem auf einer vermindert glomerulären Filtration. Eine Azotämie (= Anreicherung von stickstoffhaltigen Endprodukten wie Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Phenole und Amine im Blut) entsteht jedoch erst, wenn die GFR um 75 % reduziert ist. Deshalb ist die Bestimmung der Harnstoffwerte als diagnostisches Mittel nicht sehr sensitiv. Störungen der endokrinen Funktion sind von großer Bedeutung bei der Entwicklung von urämischen Läsionen. Schließlich ist die Anämie auf die eingeschränkte Sekretion von Erythropoetin zurückzuführen.

4.1.1.2.3 Ätiologie

Die chronische Niereninsuffizienz entsteht meist als Folge chronischer Erkrankungen. Die Ursachen für terminales Nierenversagen sind im Folgenden wiedergegeben. Die Prozentangaben in Klammern

beziehen sich auf die Diagnose beim Beginn der Ersatztherapie aller deutschen Nierenpatienten 2003 (Frei 2003 / 2004).

- Diabetische Nephropathie (36 %): Eine Nierenschädigung durch Diabetes mellitus. Dabei ist Diabetes Typ II am häufigsten diagnostiziert, Diabetes Typ I wird nur bei 3 % diagnostiziert und überwiegt in der Gruppe der jüngeren Patienten.
- Chronische Glomerulonephritis (ca. 14 %): chronische Form der Entzündung der Glomeruli.
- Interstitielle Nephritis und chronische Pyelonephritis (8 %): chronische Nieren- und Nierenbeckenentzündung.
- Hypertone vaskuläre Nephropathie (20 %): Nierenschädigung durch Bluthochdruck.
- Polyzystische Nephropathie (5 %): angeborene Nierenfehlbildung mit zahlreichen Zysten, die in der Regel ab dem 40. Lebensjahr zu Niereninsuffizienz führt.
- Analgetikanephropathie (ca. 5 %): Schädigung durch bestimmte Schmerzmittel.
- Systemerkrankungen (4 %) wie z. B. Vaskulitiden oder SLE (SLE = Systemischer Lupus Erythematodes: eine Bindegewebserkrankung, die auch die Nieren betrifft; Vaskulitiden = Erkrankung der Nierenblutgefäße).
- Hereditär / Kongenital (1 %).
- Nicht-klassifizierte Ursachen (9 %).
- Sonstige (4 %).

4.1.1.2.4 Epidemiologie

Die Prävalenz der Niereninsuffizienz in frühen Stadien ist schlecht zu erfassen. Zwei amerikanische Autoren (Kannel et al. 1984, Iseki et al. 1996) konnten durch ein Screening mittels eines Urinstreifentests eine Prävalenz von ca. 10 % feststellen.

Für 2003 ergab sich eine Gesamtprävalenz von chronisch Niereninsuffizienten mit einer Ersatztherapie von 949 pro Million Einwohner (pmp). Davon unterzogen sich 58579 Patienten dem Dialyseverfahren und 19702 Patienten befanden sich in der Nachsorge nach einer Nierentransplantation. 2003 wurden 15360 Patienten erstmalig in Verfahren der Nierenersatztherapie aufgenommen. Dies entspricht einer Inzidenz von 186 pmp.

Im Zeitraum von 1995 bis 2003 ist ein Anstieg der Prävalenz aller Patienten in chronischer Nierenersatztherapie von 674 pmp auf 949 pmp zu verzeichnen. In absoluten Zahlen ausgedrückt stieg die Patientenzahl in diesem Zeitraum von 54656 auf 78281 an.

Auch das mediane Alter der Patienten wuchs im Zeitraum von 1996 bis 2003: Während für 1996 ein Median von 59 Jahren ermittelt wurde, lag der Median für 2003 bei 64 Jahren (Frei 2003 / 2004).

4.1.1.2.5 Diagnostik der Niereninsuffizienz

Das einfachste Verfahren ist die Untersuchung des Urins mittels eines Urinstreifentest. Dadurch ergeben sich Hinweise auf das Vorliegen einer Glukosurie, Proteinurie, Erythrozyturie oder auch Leukozyturie.

Zur qualitativen Funktionsprüfung werden Serumkonzentrationsmessungen von Kreatin, von Harnstoff, Cystin C, den Elektrolyten und des Säure-Base-Status durchgeführt. Eine quantitative Funktionsprüfung erfolgt durch die Bestimmung des renalen Plasmaflusses und der GFR sowie der Messung der Ausscheidung von Oxalsäure, Harnsäure, Aminosäuren und Glukose im 24-Stunden-Urin.

GFR, die pro Minute von beiden Nieren gefilterte Plasmamenge, wird dabei mittels der renalen Clearance für Kreatinin abgeschätzt oder direkt gemessen. Die renale Clearance eines Stoffs beschreibt die Plasmamenge in ml, die pro Minute durch die Nierentätigkeit von diesem Stoff befreit wird.

Zur Abschätzung pathologischer Prozesse im Glomerulum wird die Proteinurie, z. B. mittels der Konzentration des Albumins im Urin bestimmt.

Eine makroskopische morphologische Beurteilung mittels Ultraschalldiagnostik oder Computertomographie der Nieren und eine mikroskopische mittels Nierenbiopsie gibt ebenfalls Aufschluss über das Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Keller 2002).

4.1.1.2.6 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Bei der Therapie der chronischen Niereninsuffizienz ist zwischen einer kausalen und einer symptomatischen Therapie zu unterscheiden. Zumindest ein Teil der oben aufgeführten Ursachen einer chronisch fortschreitenden Niereninsuffizienz ist wirklich ursächlich behandelbar. Dazu gehört eine strikte, leitliniengerechte Einstellung des Diabetes mellitus, Kontrolle der Hypertonie und ggf. immunsuppressive Behandlung bei Vorliegen einer entzündlichen Nierenerkrankung.

4.1.1.2.6.1 Medikamente

In den Stadien I bis IV der Niereninsuffizienz können die Symptome relativ gut mit Medikamenten behandelt werden. Dazu zählen Diuretika, die die Harnmenge vergrößern, das gentechnologisch hergestellte Hormon Erythropoetin, das der Blutarmut entgegenwirkt, Blutdrucksenker und insbesondere die Verwendung von ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensinrezeptorblockern, Elektrolytzufuhr und Phosphatbinder, die eine übermäßige Konzentration von Phosphat im Blut aufgrund der mangelnden Absorptionsfähigkeit der Niere eliminieren. Diese Medikamente können allerdings nur die Auswirkungen der Niereninsuffizienz vermindern und den Dialysebeginn hinauszögern.

4.1.1.2.6.2 Ersatzverfahren

Schreitet der Funktionsverlust der Niere so weit fort, dass die Stoffwechsellage in absehbarer Zeit entgleisen wird, ist eine Ersatztherapie indiziert. Zurzeit stehen drei Verfahren zur Wahl: Die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation. Letztere Möglichkeit stellt die Optimalösung dar, ist aber durch die Zahl der zur Verfügung stehenden Organe limitiert. Deshalb greift man auf die Dialyse zurück, wobei die Dialyseformen prinzipiell als gleichwertig anzusehen sind (Lowrie et al. 1995). Allerdings wird die Hämodialyse in Deutschland von vielen Patienten bevorzugt. 2004 wurde bei 86 % aller Dialysepatienten die Hämodialyse angewandt (Frei 2003 / 2004).

Das Prinzip der Dialyse beruht auf einem Stoffaustausch zwischen dem Blut und einer Dialysatflüssigkeit, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Durch chemisch-physikalische Vorgänge, die im wesentlichen Osmose, Diffusion, Ultrafiltration bzw. Konvektion sind, werden dem Blut harnpflichtige Substanzen entzogen. Die Qualität der Blutreinigung bestimmen somit größtenteils die Zusammensetzung des Dialysats und die Membran des Dialysators. Ein patientenabhängiger Faktor, der die Qualität beeinflussen kann, ist das Körpergewicht bzw. das Verteilungsvolumen des Harnstoffs. Als Maß der Blutreinigungsqualität wird häufig der Kt / V-Index verwendet, der die Harnstoffclearance des Dialysators, die Dialysedauer und das Körpergewicht ins Verhältnis setzt.

4.1.1.2.6.3 Hämodialyseverfahren

Zur extrakorporalen Blutreinigung finden drei Verfahren Anwendung: Die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Hämodiafiltration. Sie unterscheiden sich hinsichtlich des physikalischen Prinzips und der Größe der eliminierten Moleküle. Während der Hämodialyse werden Blut und Dialysat im Gegenstrom aneinander vorbeigeführt. Der Stoffaustausch beruht größtenteils auf Diffusion und eliminiert vorwiegend kleinere Moleküle, wie z. B. Kreatin. Die Hämofiltration geht auf Ultrafiltration und Konvektion zurück. Durch den hydrostatischen Druck wird reines Plasma abfiltriert, das durch eine Substitutionslösung ersetzt wird. Dieses Verfahren eliminiert auch größere Moleküle bis ca. 20000 Dalton. Die Hämodiafiltration ist eine Kombination von Hämodialyse und Hämofiltration und beruht damit sowohl auf dem Prinzip der Diffusion als auch auf dem der Konvektion. Durch die Kombination können dabei kleinere und größere Substanzen entfernt werden.

4.1.1.2.6.4 Dialysatoren

Ein Dialysator besteht aus 10000 bis 15000 Kapillaren, durch die das Blut geführt wird. Zur Charakterisierung eines Dialysators werden die Clearancewerte für Harnstoff, Kreatinin, Phosphat und der Ultrafiltrationskoeffizient herangezogen. Letzterer bezeichnet das Volumen in ml, das bei einem Transmembrandruck von 1 mmHg in einer Stunde abfiltriert wird. Bei einem Ultrafiltrationskoeffizient von über 10 ml/mmHg wird der Dialysator als „high flux“-Dialysator betitelt, liegt der Koeffizient deutlich darunter spricht man von „low flux“-Dialysatoren. Einen weiteren Qualitätsfaktor stellt die Bio- bzw. die Hämoinkompatibilität dar, die weitgehend durch die Dialysemembran bestimmt wird (Keller 2002). Die Membranen, die heute Anwendung finden, bestehen entweder aus reiner Zellulose

(CU), aus substituierter Zellulose (CA) oder aus rein synthetischen Materialien, wie Polysulfon, Polyacrylnitril, Polymethylmethacrylate (PMMA), Polykarbonat oder Polyamid. Da Zellulosemembrane eine erhöhte Komplementaktivität verursachen, werden sie im Gegensatz zu den synthetischen Membranen als bioinkompatibel bezeichnet. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Alonso et al. gibt es im Vergleich der bioinkompatiblen und biokompatiblen Membranen bezüglich der Mortalität keine Unterschiede (Alonso et al. 2005). Die Bewertung zur Verwendung einer CU-Membran bezüglich der Auswirkung auf die Mortalität von Dialysepatienten bleibt aber umstritten. Es liegen Studien vor, die ihr eine höhere Komplementaktivität (Pascual et al. 1997) und eine höhere Mortalität der Dialysepatienten im Vergleich mit einer CA-Membran zuschreiben (Himmelfarb et al. 1998). Weil die CA-Membran nur Moleküle geringer Größe passieren lässt und insgesamt eine niedrige Biokompatibilität aufweist, findet sie in Deutschland in der Regel keine Anwendung mehr.

4.1.1.2.6.5 Effekte der Hämodialyse

Der Blut-Membran-Kontakt führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Aktivierung des Gerinnungs- und des Komplementsystems. Ferner wird durch den Kontakt der Leukozyten eine Stimulation der Zytokine hervorgerufen. Durch diese Faktoren wird eine Kaskade in Gang gesetzt, die eine erhöhte Bildung von ROS nach sich zieht (Odetti et al. 1996). Neuere Dialysemembranen enthalten gebundenes Vitamin E, um den oxidativen Effekten der Dialyse entgegenzuwirken. Mehrere Autoren fanden einen positiven Effekt dieser Membran auf die Reduktion von Interleukin-6, auf eine Verminderung der endothelialen Dysfunktion und auf eine Verringerung des oxidativen Stresses (Sommerburg et al. 1999, Kobayashi et al. 2003).

4.1.1.2.6.6 Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse erfolgt die Blutreinigung über das körpereigene Peritoneum. Um den erforderlichen Stoffaustausch zu erreichen, wird mittels eines in die Bauchwand implantierten Katheters Dialysatflüssigkeit in die Peritonealhöhle eingebracht. Der osmotische Gradient wird hierbei durch Glukose im Dialysat bewirkt und führt zur Ultrafiltration (Keller 2002). Mit der Zeit verändert sich jedoch die Membranstruktur und führt zu einer Verringerung der Ultrafiltration. Zurückführen lässt sich dies unter anderem auf die vermehrte Aktivierung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen durch Mesothelzellen und Makrophagen (Günel et al. 2003).

4.1.1.2.6.7 Nierentransplantation

Dieses Verfahren ist die effektivste Behandlungsmethode der chronischen terminalen Niereninsuffizienz und gewährleistet eine optimale Blutreinigung. Allerdings induziert auch diese Behandlung eine Immunabwehr, hier gegen das körperfremde Organ. Immunsuppressiva wirken dieser entgegen, sie bedingen jedoch auch einen Anstieg des oxidativen Stresses (Blackhall et al. 2004).

4.1.1.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei niereninsuffizienten Patienten

Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Population der Nierenerkrankten werden durch mehrere endogene wie auch exogene Faktoren verursacht, die sich zudem in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen und so eine hohe Prävalenz dieser Erkrankung hervorrufen.

4.1.1.3.1 Epidemiologie

Herzerkrankungen zählen in der Population der niereninsuffizienten Patienten mit Ersatztherapie immer noch zu der Todesursache Nummer eins. Ungefähr 45 % der Todesfälle in den USA in dieser Patientengruppe sind allein auf diese Ursache zurückzuführen (U.S. Renal Data System, 2004). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die kardiovaskuläre Mortalität in dieser Population um das 5- bis 100-fache erhöht (National Kidney Foundation). Die Prävalenz von Herzerkrankungen bei Patienten, die am Beginn einer Hämodialyse stehen, ist mit 40 % sehr hoch (Foley et al. 1995). Auch die Inzidenz in der gleichen Population 1996 und 1997 zeigt bei kardiovaskulären Erkrankungen mit 2 bis 14 % relativ hohe Werte (Foley et al. 2003). Bei den Patienten, die eine Spenderniere erhalten haben, ist trotz kontinuierlicher Fortschritte in der Immunsuppression die Gesamtmortalität immer noch doppelt so hoch wie in einer vergleichbaren Population ohne Nierentransplantation. Der Anteil der kardiovaskulären Erkrankungen an der hohen Mortalität beträgt dabei 35 % bis 50 % (Foley et al. 1998).

4.1.1.3.2 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen lassen sich in zwei Gruppen einteilen: zum einen gibt es die so genannten traditionellen Risikofaktoren wie das Alter, Geschlecht,

Gewicht, Bewegungsmangel, Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, Hyper- und Dyslipidämie. Manche dieser traditionellen Risikofaktoren weisen in der Population der Nierenerkrankten ein Phänomen auf, das man als „reverse epidemiology“ bezeichnet. Beispielsweise haben sich ein niedriges Körpergewicht und Hypotension für Nierenerkrankte im Endstadium als ein Risikofaktor für kardiovaskulären Mortalität erwiesen, während in der Allgemeinbevölkerung das jeweilige Gegenteil dazu als Risikofaktor gilt (Kundhal et al. 2005). Zum anderen weisen Nierenerkrankte, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz befinden, krankheitsspezifische Faktoren wie beispielsweise Anämie, Hyperhomozysteinämie, Hyperalbuminämie, chronische Inflammation, prothrombotische Faktoren, Störungen des Elektrolythaushalts und oxidativen Stress auf (Himmelfarb et al. 2002). Kombinationen von traditionellen sowie populationspezifischen Risikofaktoren führen zu einer Atherosklerose, die bei Niereninsuffizienten im Vergleich mit Nierengesunden deutlich fortgeschrittenere Stadien aufweisen (Schwarz et al. 2000). Als Ursachen für diese akzelerierte Atherosklerose kann eine Entgleisung des antioxidativen Gleichgewichts verantwortlich gemacht werden, an deren Entstehung wiederum mehrere Faktoren beteiligt sind. So führen die bei Nierenerkrankten beobachtete erhöhte C-reaktive Proteinwerte, malnutritions- und proteinurieassoziierte Hypoalbuminämie, der Verlust von körpereigenen Antioxidantien durch die Dialyse und die erhöhte Konzentration an urämischen Substanzen - wie Beta-2-Mikroglobulin und Homozystein - zu erhöhtem oxidativen Stress (Himmelfarb et al. 2002).

4.1.1.3.3 Atherosklerose als grundlegender Prozess

Die Atherosklerose ist ein multifaktorieller Prozess, der durch Veränderungen der Arterienwände den Blutfluss behindert oder im akuten Fall unterbricht. Dadurch werden schwerwiegende vaskuläre Ereignisse verursacht, z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die atherosklerosebedingten ischämischen Herzerkrankungen werden neben der Kardiomyopathie als Hauptursache für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Nierenerkrankten angesehen (Curtis et al. 2005).

Der Prozess der Atherosklerose wird durch eine Dysfunktion der Endothelzellen ausgelöst. Die Dysfunktion beruht meistens auf Läsionen, die durch hämodynamische Veränderungen, oxidiertes „Low Density“-Lipoprotein (LDL), erhöhte glykolisierte Endprodukte oder durch erhöhtes Homocystein ausgelöst werden. Durch in den Endothelzellen synthetisierte Adhäsionsmoleküle werden Monozyten, T-Lymphozyten sowie Thrombozyten gebunden. Im weiteren Verlauf dringen vor allem Monozyten unter dem Einfluss von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und oxidiertem LDL in den subintimalen Raum ein und differenzieren dort zu Makrophagen aus. Die Makrophagen binden durch die Scavenger-Rezeptoren nunmehr ungebremst oxidiertes LDL und bilden schließlich Schaumzellen, die zugrunde gehen, wenn sie mit oxidiertem LDL überladen sind. Aus den abgestorbenen Schaumzellen, aber auch aus Zellen der Media, bildet sich schließlich die Plaque. Durch eine erhöhte Aktivierung der Wachstumsfaktoren wandern glatte Muskelzellen in die Intima und sezernieren dort Kollagen und Elastin. Dies führt zur Bildung einer fibrösen Kappe, die das zirkulierende Blut und die atherosklerotische Plaque voneinander trennt. Mit dem Fortschreiten der Prozesse erfolgen eine Intima-verdickung und damit eine Arterieneinengung, die die Hämodynamik stören. Wesentliche Komplikationen ergeben sich jedoch durch das Aufbrechen der fibrösen Kapsel durch die Ausbildung eines Abscheidungsthrombus. Bei Ablösung und Verschleppung von thrombotischem Material besteht die Gefahr des Gefäßverschlusses, was bei fehlenden alternativen Wegen des Blutflusses zum Absterben (Nekrose) von Myokardgewebe (akuter Myokardinfarkt) führen kann. Mit zunehmender Chronifizierung der Veränderungen beginnen auch Kalzifizierungsprozesse, die bei urämischen Patienten durch einen entgleisten Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel begünstigt werden (Covic et al. 2003, Lehr et al. 2002).

4.1.1.3.4 Oxidantien und Antioxidantien

4.1.1.3.4.1 Oxidative Spezies

Die Bildung von reaktiven Spezies und der intrazelluläre Redoxzustand spielen eine zentrale Rolle für die Entstehung der Atherosklerose. Eine Schlüsselstellung nimmt dabei die Oxidation des LDL ein. Die reaktiven Spezies sind aber gleichermaßen auch für die endothelialen Dysfunktion und für die Thrombozytenaggregation verantwortlich, die in der Entwicklung der Atherosklerose ebenso wichtig sind (Gimbrone 1999, Annuk et al. 2003).

Während der Elektronentransportvorgänge in den Mitochondrien entstehen bei der unvollständigen Reduzierung von Sauerstoff zu Wasser ständig ROS. Das hierbei hauptsächlich entstandene Superoxid-Radikal führt in Anwesenheit von Stickoxiden oder Metallionen zur Entstehung vieler weiterer Radikale wie dem Hydroxyl-Radikal und dem Peroxid-Radikal. Neben der unspezifischen Immunabwehr erzeugen auch Enzymsysteme wie die NADPH-Oxidase, die Xanthin-Oxidase die Superoxid-Dismutase, die Stickstoffoxid-Synthase und die Myeloperoxidase ständig ROS, aber auch reaktive Stickstoffspezies und Hypochlorsäuren. Zu den ROS zählen neben den oben erwähnten Radikalen der Singulett-Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. Zu den reaktiven Stickstoffspezies zählen das Stickoxid, das Stickstoffmonoxid-Radikal oder das Peroxynitrit.

4.1.1.3.4.2 Oxidativer Stress und sein Effekt

Alle ROS und reaktiven Stickstoffspezies sind extrem reaktiv und bewirken Schädigungen an Zellkompartimenten wie den Lipiden, den Proteinen und der DNA.

Die DNA-Schäden zeigen sich vor allem in der Anreicherung von 8-Hydroxy-2-Desoxyguanosin und anderen Basenmodifikationen, die ein verändertes Basenpaarungsverhalten zeigen. Es entstehen Einzel- oder Doppelstrangbrüche oder DNA-Addukte, die zur Dysfunktion der Zelle führen. Vor allem die DNA der Mitochondrien ist von diesen ROS-induzierten Schäden betroffen, weil sie direkt an der Quelle der ROS-Entstehung, der Mitochondrienmembran, lokalisiert ist.

In Anwesenheit der ROS zeigen Proteine Schäden in Form von Denaturierung, Fragmentierung und Strukturveränderungen (Davies et al. 1999). Hauptsächlich werden intra- und intermolekulare Disulfidbrücken an den Thiolgruppen der Cysteinreste gebildet. Durch denselben Mechanismus oder durch eine Oxidation des Kohlenstoffskeletts der Polypeptidkette entstehen Carbonylgruppen.

Lipide sind hauptsächlich als Bestandteil der Zellmembranen zu finden. ROS lösen bei der Lipidperoxidation eine Kettenreaktion aus, wodurch die Struktur der Membran zerstört, ihre Fluidität vermindert und die Permeabilität verändert wird (Halliwell et al. 1993). Zunächst entstehen Lipidradikale, die nach mehreren Schritten schließlich Ethan, Lipidhydroperoxide oder Malondialdehyd (MDA) bilden. Neben den Membranlipiden werden die Lipoproteine im Plasma oxidiert, besonders LDL-Partikel, die als oxidiertes LDL eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose spielen.

Die genannten Schäden nehmen zu, wenn die Oxidantien im Übermaß gebildet werden und die antioxidativen Mechanismen nicht mehr in der Lage sind, ein Gleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien herzustellen (Sies 1991). Dieser sowohl endogen wie auch exogen verursachte oxidative Stress trägt wesentlich zur Entstehung vieler Erkrankungen bei. Hier seien neben kardiovaskulären Erkrankungen rheumatoide Arthritis, neurodegenerative Erkrankungen (Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer), Altersdiabetes und Krebs erwähnt.

4.1.1.3.4.3 Oxidativer Stress bei Niereninsuffizienten

Bei niereninsuffizienten Patienten konnte in mehreren Studien ein Anstieg an oxidativen Spezies festgestellt werden. Sowohl in Stadien ohne Ersatztherapie als auch unter den Ersatztherapien sind niereninsuffiziente Patienten durch verschiedene Faktoren erhöhtem oxidativem Stress ausgesetzt. Im Stadium ohne Ersatztherapie führen urämische Toxine wie Oxalate, Beta-2-Mikroglobulin, Indole oder Harnstoffe zu einer Überlastung des antioxidativen Systems. Die Toxine selbst, oder Metabolite davon, stimulieren Phagozyten, die in erhöhtem Maße reaktive Spezies freisetzen (Canaud et al. 1999, Bader et al. 2004). Daneben verringert die durch die Niereninsuffizienz bedingte geringere Erythrozytenzahl, die als hocheffektive Radikalfänger wirken, das antioxidative Potential (Siems et al. 2000).

Bei Hämodialysepatienten trägt die Dialyse selbst als ein weiterer Faktor zur Schädigung des antioxidativen Systems bei. So kann die Dialysemembran zur ROS-Bildung durch die Aktivierung von Leukozyten beitragen oder antioxidativ wirkende Vitamine aus dem Blut filtern (Canaud et al. 1999). Auch bestimmte Medikamente, die urämische oder anämische Symptome korrigieren sollen, können ebenfalls zur Erhöhung der ROS beitragen. Die intravenöse Eisengabe und die Einnahme von Erythropoetin, die vorwiegend zur Blutbildung beitragen sollen, können für eine Zunahme an oxidativem Stress verantwortlich sein (Sommerburg et al. 1998).

Bei nierentransplantierten Patienten spielt neben den spezifischen Eigenschaften der Spenderniere die Art der immunsuppressiven Therapie eine große Rolle. Vor allem Cyclosporin A trägt durch

Verschlechterung der Mikrozirkulation und daraus resultierende Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies zur Erhöhung des oxidativen Stresses bei (Blackhall et al. 2004).

4.1.1.3.4.4 Marker

Die hohe Reaktionsfähigkeit der reaktiven Spezies macht eine direkte Messung schwierig. Deswegen greift man zur Bestimmung des Levels derselben auf die oxidierten stabilen Endprodukte oder auf antioxidative Enzyme als Biomarker zurück. Einen einzigen Marker für die reaktiven Spezies gibt es bislang nicht. Vielmehr gibt es eine ganze Reihe von möglichen Markern, die aber alle ihre spezifischen Schwächen aufweisen, so dass der oxidative Status meist anhand von mehreren Markern gemessen wird (Halliwell et al. 2004). In Frage kommen dafür die von ROS geschädigte DNA, die Endprodukte der Lipidperoxidation, die Oxidation von Proteinen und die Erfassung des antioxidativen Status.

4.1.1.3.4.4.1 Oxidierte Lipide, Proteine und oxidativ geschädigte DNA als Marker

Da die ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen am häufigsten durch die ROS geschädigt werden, können demnach Lipidperoxide bzw. deren Zerfallsprodukte am häufigsten gemessen werden. Zunächst führt die Lipidperoxidation zur Bildung von Hydroperoxiden (konjugierte Diene), die in verschiedene Aldehyde zerfallen, wie das MDA und das 4-Hydroxynonenal (4-HNE). MDA wurde lange Zeit als einfachste Messung mittels der Reaktion mit Thiobarbitursäuren (TBA) nachgewiesen, wobei das Addukt durch Erfassung der Absorption (spektrophotometrisch) oder der Fluoreszenz quantitativ erfasst wird (Jentzsch et al. 1996). Allerdings ist dieser Test nicht immer spezifisch und unterliegt zahlreichen Artefakten (Massy et al. 2002). So kann MDA auch mit anderen Aldehyden, aber auch mit Kohlenhydraten oder Aminosäuren Komplexe bilden, die ähnliche Absorptionsspektren aufweisen, oder die präanalytischen Verfahren begünstigen die Entstehung weiterer Chromogene (Jentzsch et al. 1996). Auch die verbesserte Spezifität der Messung durch HPLC verhindert nicht die Möglichkeit, dass dabei auch andere Derivate der Lipidoxidation gemessen werden (Cherubini et al. 2005). Neuere Methoden sind Gaschromatographie/Massenspektroskopie, die die Spezifität weiter erhöhen sollen.

Relativ stabile Endprodukte entstehen aus der Oxidation der in der Zellmembran verankerten Arachidonsäure. Diese Metaboliten werden F2-Isoprostane genannt und lassen sich gut im Plasma nachweisen (Handelman 2000).

Eine weitere Methode ist die Bestimmung von Antikörpern gegen oxidiertes LDL. Diese Antikörper stellen einen körpereigenen Schutz gegen oxidiertes LDL dar und verhindern dessen Permeabilität durch die Gefäßwand. Auch *in vitro* kann man indirekt den oxidativen Status bestimmen, indem die Oxidierbarkeit des LDL dargestellt wird. Die unterschiedlich schnell verlaufende Peroxidationsreaktion von mehrfach ungesättigten Fettsäuren kann zur Beurteilung des antioxidativen Potentials von LDL herangezogen werden. Meist wird die Oxidierbarkeit des LDL anhand der Dauer der ersten Phase (lag-Phase) dieser Reaktion, in der die zur Verfügung stehenden Antioxidantien verbraucht werden, gemessen (Esterbauer et al. 1989).

Oxidierte Proteine und Aminosäuren eignen sich ebenfalls gut als Marker für oxidativen Stress. 3-Chlorotyrosin, 3-Nitrotyrosin und Dityrosin sind typische Vertreter dieser Gruppe, die aus der Oxidation von Tyrosinresten resultieren (Bader et al. 2004). Durch eine Reaktion zwischen Carbonylverbindungen mit Aminogruppen bildet sich eine Gruppe komplexer Verbindungen, die unter der Bezeichnung „advanced glycosylation end products“ (AGE) zusammengefasst werden (Wautier et al. 2001). Manche dieser Endprodukte wie Carboxymethyllysin oder Pentosidin können über Gaschromatographie oder mittels HPLC nachgewiesen werden (Massy et al. 2002)

Der Einfluss der reaktiven Spezies auf die DNA wird hauptsächlich durch die Bestimmung der Konzentration der modifizierten Guaninbase bestimmt (Tarnig et al. 2000).

4.1.1.3.4.4.2 Enzymatischer Antioxidantien als Marker

Enzymatischen Antioxidantien werden gebildet, um die toxische Wirkung der freien Radikalen einzuschränken. Ihre Konzentrationen im Plasma können bestimmt werden und lassen Rückschlüsse auf den oxidativen Stress zu. Wichtigste Vertreter sind dabei die Superoxid-Dismutase (SOD), die Katalase und die Glutathion-Peroxidase. Die SOD überführt zunächst das Superoxid-Anion zu Wasserstoffperoxid. Dieses wird entweder mit Hilfe der Katalase in Wasser und Sauerstoff oder mit Hilfe der Glutathion-Peroxidase in Glutathiondisulfid und Wasser überführt (Schiller et al. 1993).

4.1.1.3.4.4.3 Nichtenzymatische Antioxidantien als Marker

Zu den Markern, die keine Enzymtätigkeit aufweisen, deren Konzentrationen aber Aufschluss über den oxidativen Status geben, zählen sowohl die Vitamine, hier besonders das Vitamin C und Vitamin E, als auch endogene Antioxidantien, wie das Glutathion und die Harnsäure. Glutathion ist ein Tripeptid und kann neben seiner Eigenschaft als Cofaktor für mehrere antioxidative Enzyme selbst wirksam Radikale abfangen. Harnsäure entsteht im Purinstoffwechsel und ist als wasserlösliches Antioxidantium gegen eine Reihe von Sauerstoffradikalen und bei der Bindung von Eisenionen aktiv.

4.1.2 Beschreibung der Technologie

4.1.2.1 Vitamine als Antioxidantien

Vitamine nehmen unter den Radikalfängern eine Sonderstellung ein, weil sie mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Die wichtigsten Antioxidantien dieser Gruppe stellen Ascorbinsäure (Vitamin C), die Tocopherole (Vitamin E) und das Betakarotin dar. Die normalen Plasmakonzentrationen befinden sich für Vitamin C zwischen 30 und 150 $\mu\text{mol/l}$, für α -Tocopherol zwischen 0,05 $\mu\text{mol/l}$ und 0,1 und für Betakarotin zwischen 0,3 und 0,6 $\mu\text{mol/l}$.

Vitamin C ist eines der wirksamsten endogenen Antioxidantien. Es ist wasserlöslich und in hoher Konzentration in einer Vielzahl von Geweben zu finden. Während im Blutplasma die oben erwähnten Konzentrationen zu finden sind, ist die Konzentration in der Leber, in der Niere, im Pankreas und im Thymus 15-mal höher. Es kann direkt mit Superoxid, Hydroxylradikalen und Singulett-Sauerstoff und ebenfalls mit Stickstoffoxiden reagieren. Dabei wird es zu Dehydroascorbinsäure, die im Gegensatz Vitamin C potenziell toxisch für Zellen und Membranen ist. Diese Form des Ascorbats wird allerdings in komplexen Reaktionsabläufen enzymatisch wieder regeneriert. Bei der Reaktion von Ascorbat zu Dehydroascorbinsäure entsteht das intermediäre Ascorbyl-Radikal, das in der Regenerationskaskade von Vitamin E eine bedeutende Rolle spielt (Stahl et al. 1997).

Unter dem Begriff „Vitamin E“ sind acht Substanzen zusammengefasst. Vier von ihnen sind so genannte Tocopherole, die anderen vier Tocotrienole. α -Tocopherol ist die häufigste und biologisch aktivste dieser natürlich vorkommenden Formen von Vitamin E. Durch die lipophile Eigenschaft bindet es an die Fettsäuren der Zellmembran sowie an Lipoproteine und verhindert dort die Peroxidation von Membranlipiden. Durch die Reaktion entsteht Lipid-Hydroperoxid und das α -Tocopherol-Radikal. Letzteres ist sehr viel weniger reaktiv als das Peroxid-Radikal und unterbricht damit die Kettenreaktion der Peroxidation der ungesättigten Fettsäuren. Regeneriert wird es wieder durch Vitamin C oder Ubiquinon. Verglichen mit anderen lipophilen Antioxidantien ist es eines der effektivsten Radikalfänger in der Lipidphase (Stahl et al. 1997).

Antioxidative Vitamine wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und insbesondere das fettlösliche α -Tocopherol (Vitamin E) schützen LDL gegen Oxidation und führen zu einer verringerten Bildung oxidierter LDL. Studien an Mensch und Tier weisen darauf hin, dass eine Supplementation mit fettlöslichen Antioxidantien LDL vor Oxidation auch in ex-vivo-Essays schützt. Eine präzise Ursache-Wirkungskette zwischen dem Schutz des LDL vor Oxidation und dem potenziellen Nutzen der antioxidativen Therapie hinsichtlich der Atheroskleroseentstehung und ihrer klinischen Manifestation konnte nicht etabliert werden. Antioxidantien könnten jedoch nicht nur bei der Entstehung atherosklerotischer Plaques ansetzen, sondern über die Modulation der Oxidation des LDL oder anderer Komponenten der Zellwände Plaqueruptur, Vasokonstriktion und Thrombose beeinflussen. So könnte ein besserer Schutz vor Oxidation die durch oxidiertes LDL induzierte Zytotoxizität verringern, die zur Instabilität von Läsionen, Plaquerupturen und Koronarthrombosen beiträgt. Ein weiterer protektiver Effekt könnte der Schutz der Endothelfunktion vor dem Verlust der Fähigkeit, eine nicht angemessene Adhäsion von Leukozyten und Plättchen mittels der Produktion von Stickstoffoxid unterdrücken zu können, darstellen. Jedoch weisen Tierstudien darauf hin, dass der Schutz vor Oxidation des LDL weder notwendig noch hinreichend ist, um die Endothelfunktion der untersuchten Tiere zu erhalten. Es gibt jedoch Hinweise auf gewebespezifische Wirkungen der Antioxidantien wie der Herabsetzung der zellulären Kapazität LDL zu oxidieren bzw. der Begrenzung der Zellantwort auf oxidiertes LDL (Diaz et al. 1997).

4.1.2.2 Epidemiologische Studien zur Wirkung antioxidativer Vitamine auf kardiovaskuläre Erkrankungen

Da kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem erhöhten oxidativen Stress assoziiert sind, der die Progression der Atherosklerose bedingt, liegt es nahe, dieser durch eine Supplementierung mit antioxidativen Vitaminen zu begegnen.

Eine Reihe von Fallkontrollstudien und prospektiven Beobachtungsstudien hatten Assoziationen entweder zwischen einem hohen Anteil an Obst und Gemüse in der Nahrung, einem hohen Plasmaspiegel antioxidativer Vitamine (Vitamin C, Vitamin E) einzeln oder kombiniert und einem verringerten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in den jeweiligen Studienpopulationen festgestellt (Diaz et al. 1997, Shekelle et al. 2003). Im Gegensatz zu den Effekten der Gesamtaufnahme an Antioxidantien aus Ernährung und Supplementation, waren die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, wenn ausschließlich die Wirkung der Supplementation antioxidativer Vitamine untersucht wurde, heterogen. Shekelle et al. erstellten 2003 einen HTA-Bericht für die AHQR zum Effekt der Supplementation mit antioxidativen Vitaminen C und E und Coenzym Q10 zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Darin wurden 144 kontrollierte Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht und bewertet. Metaanalysen zur Assoziation der Intervention auf die Parameter Mortalität (gesamt und kardiovaskulär), Herzinfarkt und Lipidspiegel wurden durchgeführt. Hierbei wurden 20 Studien zu den Lipidspiegeln, sieben Studien zum Herzinfarkt und acht Studien zur Gesamtmortalität eingeschlossen. Resultat des HTA-Berichts war, dass die verfügbare Evidenz nicht erlaubt, anzunehmen, dass Vitamin E-Supplementation allein oder in Kombination mit den anderen Vitaminen einen positiven Effekt auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität hat. Ebenso wenig existiert Evidenz dafür, dass die Behandlung schadet. Ein Effekt von Vitamin E auf die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Sterblichkeit war in der GISSI-Studie nur bei separatem Vergleich der vier Arme der 2 x 2-Faktorenstudie feststellbar, nicht beim Vergleich aller Studienteilnehmer mit und ohne Vitamin E. In der Linxianstudie wurde eine Verringerung der Gesamtmortalität berichtet, die aber hauptsächlich auf eine Verminderung der Todesfälle durch Krebserkrankungen zurückging. Für das Risiko tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte waren die Ergebnisse heterogen. Keine der gepoolten Analysen zeigte einen positiven oder negativen Effekt von Vitamin E-Supplementierung (allein oder in Kombination). Einzelne Studien berichteten jedoch Effekte. Die GISSI-Studie berichtete einen positiven Effekt auf tödliche Herzinfarkte, aber gleichzeitig einen nicht-signifikanten Negativeffekt auf nicht-tödliche Herzinfarkte. Die Alpha-Tocopherol Beta Carotene (ATBC)-Studien berichteten genau das Gegenteil. In den beiden Studien waren unterschiedliche Dosierungen von 50 mg (ATBC) und 300 mg (GISSI) verwendet worden, aber das Risikoprofil der Studienpopulationen war vergleichbar. Die Supplementation von Vitamin E allein oder in Kombination in Dosierungen zwischen 100 und 1200 IU zeigte keine statistisch signifikante Wirkung auf die Serumlipide bei einer Dauer der Behandlung von acht bis 24 Wochen.

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Beobachtungs- und der Interventionsstudien erklärten die Autoren des HTA-Berichts damit, dass entweder die in den Interventionen getesteten Antioxidantien die für den positiven Effekt in den Beobachtungsstudien verantwortlichen Substanzen nicht enthielten oder dass die Beobachtungsstudien durch einen anderen Effekt verzerrt wurden.

Der HTA-Bericht für die AHQR macht keine Aussagen zu speziellen Subpopulationen wie den hier interessierenden Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium bzw. Patienten nach Nierentransplantationen. Hierzu ist wenig bekannt. In einer randomisierten klinischen Studie, in der 600 mg/BID Acetylcystein als Antioxidantium verwendet worden waren, wurde ein protektiver Effekt für einen kombinierten Zielparameter aus Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich), Schlaganfall, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und Revaskularisationen der Herzkranzgefäße berichtet. Das relative Risiko der Interventions- (n = 64) gegenüber der Placebogruppe (n = 70) betrug 0,6 (95 %-Konfidenzintervall: 0,38-0,95) innerhalb von 14,5 Monaten (Teipel et al. 2003).

4.2 Fragestellung

Für Personen ohne Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung und auch für Personen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung ließ sich ein Effekt der Supplementation mit den antioxidativen Vitaminen A, C oder E einzeln oder in Kombination auf das Auftreten (weiterer) kardiovaskulärer Ereignisse nicht nachweisen. Patienten nach Nierentransplantation, Patienten mit

chronischen Nierenerkrankungen mit und ohne Hämodialyse und Patienten mit diabetischer Nephropathie sind jedoch im Vergleich zu den bisher untersuchten Studienpopulationen von Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen oder Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen allgemein besonders hohem oxidativem Stress ausgesetzt und könnten deshalb von einer Supplementation mit den genannten oxidativen Vitaminen mehr profitieren als die bisher untersuchten Populationen. In einer systematischen Übersichtsarbeit der Literatur soll deshalb untersucht werden, ob eine Supplementation mit den antioxidativen Vitamine A, C oder E bei den oben genannten Patientengruppen mit oder ohne kardiovaskulären Erkrankungen ein medizinisch wirksames Verfahren zur Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen darstellt.

Zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit werden im Einzelnen folgende Fragenkomplexe untersucht:

1. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, die eine erfolgte Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Primärprävention)?
2. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, die eine erfolgte Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Sekundärprävention)?
3. Wie groß sind die erzielte Risikoreduktion und der Anteil der durch eine Prävention zu verhindernden Ereignisse in Primär- oder Sekundärprävention, falls jeweils ein reduzierender Effekt antioxidativer Vitamine nachweisbar ist?
4. In welcher Dosierung und Applikationsform erwiesen sich die genannten antioxidativen Vitamine einzeln oder in Kombination in der Primär- oder Sekundärprävention als wirksam, falls eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte?
5. Oxidativer Stress tritt bei Patienten nach Nierentransplantation, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie verstärkt auf und wird als ein Faktor betrachtet, der das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patientengruppen erhöht. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E oxidativen Stress, gemessen anhand von Biomarkern, bei den genannten Patientengruppen reduzieren?

Bei den knappen finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen darf sich die Beurteilung einer medizinischen Technologie aber nicht nur auf die medizinische Effektivität beschränken sondern muss zusätzlich ökonomische Aspekte zur Evaluation ihrer Wirtschaftlichkeit erfassen. Durch den Gesetzgeber werden im Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (§ 12 Abs. 1 Satz 1 SGB V) Vorgaben zur Finanzierung medizinischer Leistungen formuliert. Danach können Leistungen, die nicht „... ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sind, weder von Versicherten beansprucht werden, noch von Leistungserbringern bewirkt oder von Krankenkassen bewilligt werden.“ Somit besteht die Notwendigkeit, die Wirtschaftlichkeit einer Leistung festzustellen. Die wissenschaftliche Aufarbeitung zur Beantwortung der Frage der Wirtschaftlichkeit einer Technologie ist Aufgabe von gesundheitsökonomischen Evaluationen. Dabei geht es bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit nicht allein um die Erhebung der anfallenden Kosten, sondern auch um die beim Einsatz der Technologie gewonnenen Effekte und das daraus resultierende Verhältnis aus Kosten und Effektivität. Neben medizinischen Effekteinheiten werden v. a. auch Nutzwerte, wie qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) mit den anfallenden Kosten in Relation gestellt.

Die ökonomische Bewertung untersucht anhand einer systematischen Übersichtsarbeit von gesundheitsökonomischen Studien die ökonomischen Aspekte, insbesondere die Kosteneffektivität einer Supplementation mit den genannten Vitaminen zur Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse. Im Einzelnen werden folgende Fragen untersucht:

1. Wie hoch sind die Kosten für eine Prävention mit antioxidativen Vitaminen pro Patient?
2. Wie hoch sind die zusätzlichen Nettokosten einer Intervention mit antioxidativen Vitaminen (Kosten für die Intervention abzüglich der Einsparungen durch vermiedene kardiovaskuläre Ereignisse) pro zusätzlichem, ereignisfreiem Überleben im Vergleich ohne Intervention? Als Ereignis kommen patientennahe kardiovaskuläre Ereignisse oder eine Kombination mehrerer kardiovaskulärer Ereignisse in Frage.

4.3 Medizinische Bewertung

4.3.1 Methodik

Zur Bestimmung von Ein- und Ausschlusskriterien für die in die Informationssynthese aufzunehmende Literatur müssen die Studienpopulation, die zu vergleichenden Technologien, die zu analysierenden Ergebnisparameter und die Studientypen näher spezifiziert werden, die geeignet erscheinen, um die Frage nach der Wirksamkeit von antioxidativen Vitaminen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zu beantworten. Im Anschluss werden zu durchsuchende Datenquellen und die Selektion, Extraktion und Bewertung der identifizierten Information zum Einschluss in die Informationssynthese angegeben.

4.3.1.1 Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen

4.3.1.1.1 Studienpopulation

In der Allgemeinbevölkerung hat sich eine Wirksamkeit des Einsatzes antioxidativer Vitamine zur Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen nicht nachweisen lassen. Für bestimmte Patientengruppen ist jedoch ein erhöhter oxidativer Stress in den Körperzellen gegenüber denen der Allgemeinbevölkerung bekannt, so dass hier der Einsatz antioxidativer Vitamine eher Erfolg versprechend sein könnte. Bei den folgenden Patientengruppen werden sowohl Patienten, die bereits kardiovaskuläre Erkrankungen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere Verschlusskrankheit aufweisen (Sekundärprävention), als auch Patienten ohne symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen (Primärprävention) eingeschlossen:

- Patienten nach Nierentransplantation
- Dialysepflichtige Patienten
- Nicht-dialysepflichtige Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen
- Patienten mit diabetischer Nephropathie.

4.3.1.1.2 Verglichene Technologien

Grundsätzlich ist die Supplementation mit antioxidativen Vitaminen auf verschiedenen Wegen möglich. In bisherigen Studien erfolgte die Applikation sowohl über die Aufnahme besonders vitaminreicher Nahrungsmittel (z. B. Säfte) als auch durch Suppletionspräparate mit genau definierter Dosierung. Bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen, ist auch die Verwendung von Dialysemembranen möglich, an die Vitamin E gebunden ist, das bei der Dialyse vom Patienten aufgenommen wird. Die Verabreichung antioxidativer Vitamine in Form von Nahrungsmitteln wird aus der Analyse ausgeschlossen, weil hier zum einen keine Quantifizierung der Dosierung der Vitamingaben möglich ist und zum anderen nicht ausgeschlossen werden kann, dass andere Nahrungsbestandteile als antioxidative Vitamine für eventuell erzielte Effekte verantwortlich sind. Für die vorliegende Analyse werden nur Studien berücksichtigt, die

- die Vitamine A, C, E entweder einzeln oder in Kombination mit genau definierter Dosierung in Form eines Suppletionspräparates verabreichen
- die Supplementation von Vitamin E bei Hämodialysepatienten über die Dialysemembran erreichen.

In kontrollierten Studien werden als Vergleichstechnologien

- die Verabreichung von Placebo bzw.
- der Einsatz von der bis auf die Vitamin E-Beschichtung möglichst identischen Dialysemembran oder einer Membran, die eine vergleichbare Biokompatibilität wie die Membran mit Vitamin E-Beschichtung aufweist, da sonst eine Unterscheidung des Effekts von Vitamin E und der Effekte anderer Unterschiede in der Membran nicht möglich ist, als geeignet betrachtet.

4.3.1.1.3 Zielgrößen

Für die Patienten sind in erster Linie Zielgrößen interessant, die die Mortalität, Morbidität und die Lebensqualität abbilden. Im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen kommen als klinische Endpunkte kardiovaskulär bedingte Todesfälle, die Gesamtmortalität, Myokardinfarkte, Revaskularisierungen wie Bypasschirurgie und perkutane Koronarinterventionen, Angina pectoris, zerebrovaskuläre Ereignisse - insbesondere Schlaganfälle - und periphere vaskuläre Erkrankungen und die damit verbundenen Lebensqualitätszustände in Betracht. Damit eine mögliche Wirkung auf die genannten klinischen Ereignisse durch die Vitaminsupplementation als plausibel angenommen werden kann, wird eine Mindestdauer der Verabreichung und Nachverfolgung von sechs Monaten vorausgesetzt. Als Plausibilitätsnachweis, dass die angenommenen biologischen Mechanismen überhaupt empirisch nachweisbar sind, sind auch intermediäre Endpunkte von Interesse. Relevante intermediäre Endpunkte sind biochemische Marker für oxidativen Stress oder Vorstufen kardiovaskulärer Erkrankungen wie Dicke der Carotismedia, Kalzifizierung von Gefäßen, veränderte Motilität von Gefäßen. Da eine Wirkung antioxidativer Vitamine auf oxidativen Stress kurzfristig erfolgt, wird hier kein minimaler Verabreichungs- bzw. Nachverfolgungszeitraum als notwendig erachtet. In Tabelle 2 sind klinische und intermediäre Zielgrößen, die einzeln oder in Kombination als Studienendpunkte in Frage kommen, dargestellt.

Tabelle 2: Mögliche Zielgrößen in Studien zur Wirkung antioxidativer Vitamine auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

Zielgrößen
Klinische Zielgrößen
Tod (kardiale Ursache oder Gesamtmortalität)
Herzinfarkt
Revaskularisation
Perkutane Koronarintervention
Bypasschirurgie
Schlaganfall, Hirnblutungen (CVA)
Kombinierte Endpunkte aus Teilmengen der genannten Parameter (MACE, MACCE)
Periphere vaskuläre Erkrankung
Lebensqualität
Intermediäre Zielgrößen
Vorstufen kardiovaskulärer Erkrankungen
Dicke der Carotismedia
Kalzifizierung von Gefäßen
Veränderte Motilität von Gefäßen
Messung von oxidativem Stress

CV = Cerebrovascular Accident. MACE = Major Adverse Cardiac Event. MACCE = Major Adverse Coronary and Cerebral Events.

4.3.1.1.4 Studientypen

Zur Analyse der klinischen Wirksamkeit antioxidativer Vitamine sind prospektive randomisierte klinische Studien am besten geeignet, da sie am ehesten eine unverzerrte Schätzung des Effekts ermöglichen. Neben randomisierten klinischen Studien werden auch nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien und prospektive Beobachtungsstudien mit parallelen Kontrollgruppen eingeschlossen.

4.3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Informationssynthese

Eingeschlossen werden alle Primärstudien, die die oben genannten Kriterien bezüglich Studienpopulation, Technologie, Zielgröße und Studientyp erfüllen. Zusätzlich werden evidenzbasierte Leitlinien, HTA-Berichte, Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten zur Effektivität antioxidativer Vitamine bei Patienten nach Nierentransplantation, mit chronischen Nierenerkrankungen

oder diabetischer Nephropathie eingeschlossen. Ausgeschlossen werden tierexperimentelle Studien, Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information, Abstracts für die keine Volltexte verfügbar sind und unsystematische Reviews. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

Tabelle 3: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit.

Einschlusskriterien
Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte und Leitlinien zur Effektivität der Supplementation mit antioxidativen Vitaminen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Nierentransplantation und chronischen Nierenerkrankungen.
Primärstudien, bei denen alle folgende Kriterien bezüglich Studienpopulation, vergleichener Technologien, Zielgrößen und Studientypen erfüllt sind
Studienpopulation
Patienten nach Nierentransplantation
Dialysepflichtige Patienten
Nicht-dialysepflichtige Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen
Patienten mit diabetischer Nephropathie
Patienten der o. g. Gruppen sowohl mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung
Technologien
Studien, die Vitamine A, C, E entweder einzeln oder in Kombination mit genau definierter Dosierung in Form eines Supplementationspräparates verabreichen
Studien, die Supplementation von Vitamin E bei Hämodialysepatienten über die Dialysemembran erfolgt
Vergleichstechnologien in kontrollierten Studien
Verabreichung von Placebo bzw.
Einsatz von der bis auf die Vitamin E-Beschichtung identischen Dialysemembran
Zielgrößen
Studien mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen (Myokardinfarkte, kardiovaskulärer Tod, Schlaganfälle, Revaskularisierungen, periphere vaskuläre Erkrankung, Lebensqualität) oder der Gesamtmortalität mit einem Follow-Up von mindestens sechs Monaten
Studien mit intermediären Endpunkten wie oxidativem Stress oder Vorstufen kardiovaskulärer Erkrankungen ohne Beschränkung des Follow-Up-Zeitraums
Studientypen
Randomisierte klinische Studien
Nicht-randomisierte kontrollierte Interventionstudien mit parallelen Vergleichsgruppen
Prospektive Beobachtungsstudien mit parallelen Vergleichsgruppen

Tabelle 4: Ausschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit.

Ausschlusskriterien
Unsystematische Reviews
Tierexperimentelle Studien
Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information
Zusammenfassungen, für die keine Volltexte zur Verfügung stehen

4.3.1.3 Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information

4.3.1.3.1 Datenquellen

Das DIMDI führt eine systematische Datenbankabfrage in den relevanten biomedizinischen Datenbanken und in der HTA-Datenbank der INAHTA und der Cochrane Library durch. Die Schlagwortkombinationen für die Suchstrategie und die einzelnen Datenbanken sind im Anhang zu finden. Die Recherche in den biomedizinischen Datenbanken wurde ab 1995 bis zum 04. April 2005, die Recherche in der HTA-Datenbank und der Cochrane Library zeitlich unbefristet bis zum 04. April 2005 durchgeführt.

4.3.1.3.2 Selektion

Die gefundenen Literaturstellen werden in die Literaturdatenbank Reference Manager Version 10.0 importiert. Anhand der oben genannten vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien werden die Titel und Zusammenfassungen der in der Literaturrecherche gefundenen Literaturstellen von zwei Autoren durchgesehen, wobei hier primär thematisch irrelevante Literaturstellen ausgeschlossen werden. Von allen Literaturstellen, die nach Meinung von einem der beiden Autoren die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllen, oder falls eine Entscheidung darüber anhand von Titel und Zusammenfassung nicht möglich ist, werden die Volltexte bestellt, soweit sie in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind. Anhand der Volltextversion wird nochmals die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und über den Einschluss in die Informationssynthese entschieden. Für alle Literaturstellen, für die Volltextversionen bestellt werden, aber die nicht in die Informationssynthese aufgenommen werden, werden die Ausschlussgründe angegeben. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden dargestellt.

4.3.1.3.3 Datenextraktion

Für die Primärstudien werden folgende Parameter in Tabellen extrahiert:

Allgemeine Angaben: Studienakronym (falls vorhanden), Autoren- und Quellenangaben, Anzahl der Patienten, Zeitraum und Ort der Rekrutierung.

Art der Technologie: Art des Vitamins oder Kombination von Vitaminen, Dosierung und Begleitmedikation.

Studiendesign: Ein- und Ausschlusskriterien, bei RCT Art der Randomisierung, Allokation der Behandlung, Verblindung, Anzahl der eligiblen Patienten, Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen, Dauer der Nachverfolgung.

Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, KHK-Status, Nierenstatus.

Ergebnisparameter: Definition der Ergebnisparameter, alle angegebenen klinischen und intermediären Ergebnisparameter (siehe Tabelle 2).

4.3.1.3.4 Bewertung und Synthese der Information

Eine Bewertung der Studienqualität erfolgt anhand einer Klassifizierung der Evidenz mittels des Studientyps, da das Studiendesign einen zentralen Einfluss auf die Studienqualität hat, und anhand von Checklisten, die eine detailliertere Bewertung ermöglichen. Zur Klassifizierung der Evidenz wird die Einteilung von Khan et al. (2003) (siehe Tabelle 5) herangezogen. Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) dient zur weiteren Qualitätsbewertung der Aspekte der Auswahl der Studienteilnehmer, der Zuordnung der Intervention und der Studienteilnahme, der validen und reliablen Erfassung der Intervention und der Vergleichbarkeit von Intervention und Patientencharakteristika, der Studienadministration, der Messung der Zielgrößen, der Vollständigkeit der Nachverfolgung und statistischen Analyse von Primärstudien. Zur Qualitätsbewertung von Sekundärpublikationen wie HTA-Berichten, Leitlinien, systematischen Reviews und Metaanalysen wird für HTA-Berichte und Leitlinien die Checkliste 1a der

German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) herangezogen (siehe Anhang). Metaanalysen und systematische Reviews werden anhand der QUORUM-Checkliste (Moher et al. 1999) bewertet.

Tabelle 5: Evidenzhierarchie von Studientypen Fragestellungen zur Effektivität von medizinischen Interventionen (nach Khan et al. 2003).

Evidenzniveau	Studientyp
I	Randomisierte kontrollierte Studie mit verdeckter Allokation
IIa	Experimentelle Studie ohne Randomisierung
IIb	Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie
IIc	Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Fallkontrollstudie
III	Beobachtungsstudien ohne Vergleichsgruppe: Querschnittsstudien, Vorher-Nachher-Studien und Fallserien
IV	Einzelfallberichte, pathophysiologische Studien, Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen

Bei den extrahierten Daten aus randomisierten klinischen Studien werden für die klinischen Ergebnisparameter (Mortalität, Myokardinfarkt, MACE) und gegebenenfalls auch für intermediäre Parameter Metaanalysen durchgeführt, soweit diese Parameter zwischen den Studien vergleichbar sind. Hierfür wird eine Prüfung der statistischen Homogenität mit dem I^2 -Test durchgeführt und ein aufgrund des Ergebnisses geeignet erscheinendes Metaanalyseverfahren („fixed effects“- bzw. „random effects“-Modell) zur Effektschätzung der Endpunkte ausgewählt. Bei binären Variablen wird neben dem relativen Risiko als Effektschätzer auch der Anteil der durch die Behandlung verhinderten Fälle (1-RR) angegeben. „Funnelplots“ werden zur Überprüfung potenzieller Verzerrungen beispielsweise durch „publication bias“ angefertigt. Für die Metaanalyse und die Testverfahren wird die Software der Cochrane Collaboration Review Manager 4.2 verwendet.

Eine qualitative Informationssynthese für Daten aus Beobachtungsstudien wird analog der Extraktionsstruktur zu den RCT jedoch in Form tabellarischer Übersichten ohne „Poolen“ der Effektschätzer erstellt.

Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, Leitlinien, Metaanalysen und systematische Reviews) werden in strukturierter Berichtsform (Fragestellung, Methodik, Ergebnisse, Schlussfolgerungen und Empfehlungen) dargestellt.

4.3.2 Ergebnisse

4.3.2.1 Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und Selektion der Literaturstellen

Die Literaturrecherche des DIMDI in den Literaturdatenbanken ergab 1213 Treffer bei der Recherchestrategie für die medizinische Bewertung und 624 Treffer bei der Recherchestrategie für die ökonomische Bewertung. Die Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank und den HTA-Datenbanken erzielte 113 Treffer. Die durchsuchten Datenbanken, genauen Schlagwortkombinationen und erzielten Treffer sind im Anhang zu finden. Von der Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken werden 212 Artikel, von den Treffern in den Cochrane- und HTA-Datenbanken zehn Literaturstellen im Volltext bestellt. Nach Sichtung der Ein- und Ausschlusskriterien (in Tabelle 3 und Tabelle 4, sowie für die ökonomische Evaluation in Tabelle 38 und Tabelle 39) anhand der Volltexte wurden 202 Literaturstellen aus- und 20 Literaturstellen eingeschlossen. Eine weitere Publikation wurde anhand der Referenzen der eingeschlossenen Publikationen identifiziert und eingeschlossen (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

Tabelle 6: Aus der Literatursynthese ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen.

Ausschlussgrund	Referenznummer	Anzahl
Thematisch relevante Literaturstelle ohne eigene Ergebnisse oder Hintergrundliteratur	76-189	113
Primärstudie, Zielgröße erfüllt Einschlusskriterien nicht	190-193	4
Primärstudie, Studienpopulation erfüllt Einschlusskriterien nicht	194-201	9
Primärstudie, Intervention erfüllt Einschlusskriterien nicht	202-226	25
Primärstudie, Studiendesign erfüllt Einschlusskriterien nicht	227-252	26
Tier- oder Phantomstudie	253-254	2
Nur als „Abstract“ publiziert	255-266	12
Doppelt	267-268	2
Nicht beschaffbar	269-277	9
Gesamt		202

Eine Übersicht über die Ausschlussgründe wird in Tabelle 6 gegeben. Die Ausschlussgründe werden in mehrere Kategorien zusammengefasst: „Thematisch relevante Literatur ohne eigene Ergebnisse oder Hintergrundliteratur“, „Primärstudien, deren Zielgrößen die Einschlusskriterien nicht erfüllen“, „Primärstudien, deren Studienpopulation die Einschlusskriterien nicht erfüllt“, „Primärstudien, deren Intervention die Einschlusskriterien nicht erfüllt“, „Primärstudien, deren Studiendesign die Einschlusskriterien nicht erfüllt“, „Tier- oder Phantomstudien“, „Literaturstelle nur als „Abstract“ publiziert“, „Doppelt vorhanden“, „Nicht beschaffbar“. Im Anhang sind alle ausgeschlossenen Studien einzeln mit Angabe des Ausschlussgrundes angegeben.

In die medizinische Bewertung werden 21 Publikationen eingeschlossen, für die ökonomische Bewertung konnte keine geeignete Studie identifiziert werden. Von den 21 Publikationen für die medizinische Bewertung wurden zwei Publikationen zur Information über das Studiendesign der eingeschlossenen randomisierten klinischen Studien von Mann et al. (2004) verwendet. 19 der eingeschlossenen, zu bewertenden Publikationen wurden nach der Evidenzhierarchie nach Khan et al. (2003) geordnet, zwei blieben, da sie nur assoziierte Publikationen zur Beschreibung des Studiendesigns darstellen, unbewertet (siehe Tabelle 7). Nach den Angaben der jeweiligen Autoren handelte es sich bei zwölf um RCT (I), und bei sieben um kontrollierte Interventionsstudien ohne Randomisierung (IIa). Fallkontrollstudien wurden nicht gefunden. Nachdem festgestellt wurde (siehe unten bei Punkt Studienqualität), dass viele der Studien nicht die Kriterien erfüllen, die die Zuteilung zum Studientyp „RCT mit verdeckter Allokation“ rechtfertigen, ergibt sich ein anderes Bild: Bei drei Studien handelte es sich um RCT (I), bei 16 um kontrollierte Interventionsstudien ohne Randomisierung (IIa). Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen (IIb bzw. IIc) wurden nicht identifiziert. Studien mit Evidenzniveau III (Interventionsstudie ohne Vergleichsgruppe: Querschnitts-, Vorher-Nachher-Studien und Fallserien) und IV (Einzelfallberichte, pathophysiologische Studien, Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen) waren aufgrund der Einschlusskriterien ausgeschlossen worden.

Tabelle 7: Studientypen der eingeschlossene Literaturstellen geordnet nach Evidenzniveau.

Evidenzniveau	Studientyp	Referenznummer	Anzahl
I	Randomisierte kontrollierte Studie	55, 65, 71	3
IIa	Experimentelle Studie ohne Randomisierung	56-60, 62-64, 66-70, 72-74	16
IIb	Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie		0
IIc	Beobachtungsstudie mit Kontrollgruppe: Fallkontrollstudie		0
Ohne	Assoziierte Publikationen	61, 75	2
Gesamt			21

Acht Studien untersuchten den Einfluss von oraler Supplementation oder intravenöser Infusion antioxidativer Vitamine. Zwölf Studien untersuchten den Einfluss von mit Vitamin E-beschichteten Dialysemembranen bei Hämodialysepatienten. So ergeben sich rein rechnerisch 20 zu bewertende Studien. Da die Studie von Eiselt et al. (2001) beide Interventionen in Kombination durchführt, wird sie in beiden Studiengruppen angeführt. Zwei Studien werden als assoziierte Publikationen angeführt.

4.3.2.2 Beschreibung und Informationssynthese der eingeschlossenen Studien

4.3.2.2.1 Studien zur oralen Supplementation und Infusion mit antioxidativen Vitaminen

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die acht eingeschlossenen Studien zur oralen Supplementation von antioxidativen Vitaminen. Die Datenextraktionstabellen zu den einzelnen Studien sind im Anhang in alphabetischer Reihenfolge der Erstautoren zu finden.

Tabelle 8: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur oralen Supplementation mit antioxidativen Vitaminen.

Erstautor, Jahr und Titel der Publikation
Boaz et al. 2000, Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial.
Chao et al. 2002, Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients
Eiselt et al. 2001, Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients.
Khajehdehi 2000: Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis.
Mann et al. 2004, Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study.
Mit Mann et al. 2004 assoziierte Publikationen:
Yusuf et al. 1996, The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events.
Gerstein et al. 1996, Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation.
Roob et al. 2000, Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis.
Tang et al. 2004, Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients.
Williams et al. 2001, Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients.

4.3.2.2.1.1 Studiencharakteristika

Eine Übersicht über Studiendesign, Patientencharakteristika und Ergebnisse der Studien wurde in den Tabellen 9 bis 22 zusammengestellt.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Zielgrößen für die Studien mit oraler antioxidativer Vitamin-supplementation.

In Tabelle 10 und Tabelle 11 ist das Studiendesign für die Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen dargestellt, in Tabelle 13 und Tabelle 14 das Studiendesign für Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen, in Tabelle 15 das Studiendesign für die Studien mit Zielgrößen zum oxidativen Stress.

In Tabelle 16 finden sich die Patientencharakteristika für die Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen, in Tabelle 18 die Patientencharakteristika für Studien mit Zielgrößen zu

Gefäßveränderungen, in Tabelle 20 die Patientencharakteristika für Studien mit Zielgrößen oxidativer Stress.

In Tabelle 17 sind Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen für die Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen beschrieben, in Tabelle 19 die Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen für Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen, in Tabelle 21 die Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen für Studien mit Zielgrößen zum oxidativen Stress.

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse für die Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen, Tabelle 23 die Ergebnisse für Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen, Tabelle 24 die Ergebnisse für Studien mit Zielgrößen zum oxidativen Stress.

4.3.2.2.1.1.1 Fragestellung, Zielgrößen und Studienpopulation

Nur zwei Studien untersuchten die Auswirkungen einer antioxidativen Vitaminsupplementation auf klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004). Für die Studie von Boaz et al. (2000) wird auch das Akronym SPACE verwendet. Die Studie von Mann et al. (2004) stellt eine Post-Hoc-Analyse der HOPE-Studie dar. Die beiden Studien untersuchten die Effekte einer Vitaminsupplementation auf die kombinierte Ereignisrate aus tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung, instabiler Angina (Boaz et al. 2000) bzw. aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod durch kardiovaskuläre Ursachen (Mann et al. 2004). Diese kombinierten Ereignisraten wurden jeweils als primäre Zielgröße definiert. Als sekundäre Zielgrößen wurden neben weiteren die einzelnen Ereignisse gewertet. Bei Mann et al. (2004) sind Gesamtmortalität, Revaskularisation, Hospitalisierungen wegen einer instabilen Angina pectoris oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz und Entwicklung einer Nephropatie zu nennen, bei Boaz et al. (2000) akuter Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), kardiovaskuläre Mortalität (tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Tod), Gesamtmortalität, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankung und instabile Angina pectoris. Die Zielgrößen zweier Studien wurden unter Gefäßveränderungen und Risikofaktoren, die die Entstehung der Atherosklerose begünstigen, zusammengefasst (Khajehdehi et al. 2000, Williams et al. 2001). Darunter fallen die Zielgrößen Vasodilatation der Brachialarterie und Cholesterinwerte, Konzentrationen an LDL und HDL und die Messung der Verzögerungszeit („lag time“) der Lipidperoxidation (Williams et al. 2001). Diese Zielgrößen sind denen von Khajehdehi et al. (2000) ähnlich. Der Schwerpunkt liegt hier mehr auf den Konzentrationsverhältnissen von Lipiden zu Lipoproteinen, die die Stoffwechselfvorgänge besser als ihre Einzelerfassung wiedergeben können. In vier Publikationen wurden Marker für oxidativen Stress als möglicher Nachweis der Wirkung der antioxidative Vitaminsupplementation verwendet (Chao et al. 2002, Eiselt et al. 2001, Roob et al. 2000, Targ et al. 2004). Die Publikation von Eiselt et al. (2001) wird bei der Darstellung zweimal berücksichtigt: sowohl bei den Studien zur oralen Vitaminsupplementation als auch bei den Studien zu Vitamin E-beschichteten Membranen, da sie eine Kombination der beiden Interventionen untersucht.

Die gemessenen Marker dieser Studien decken hierbei die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies, enzymatischen Antioxidantien, die antioxidative Kapazität und die Schädigung der DNA ab. Da die Studien in der Regel nicht nur eine Zielgröße bzw. nur einen Marker als Nachweis für erhöhten oxidativen Stress aufwiesen, sei hier auf Tabelle 9 verwiesen, die einen Überblick über die Zielgrößen für die Studien mit oraler antioxidativer Vitaminsupplementation gibt. Die gemessenen Endpunkte für Eiselt et al. (2001) sind in Tabelle 26 zu finden.

Die beiden Studien mit klinischen Endpunkten (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004) sind die einzigen Studien, die ausschließlich Patienten aufgenommen haben, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen und dementsprechend eine Vitaminsupplementation zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt haben. Nur in diesen beiden Studien lag eine vollständige Dokumentation der kardiovaskulären Vorerkrankung vor. Bei Chao et al. (2002) waren nur teilweise Patienten eingeschlossen, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen. Alle anderen Studien mit oraler Supplementation bzw. Infusion waren ohne Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen ihrer Studienteilnehmer. Bei sechs der acht Studien wurden Patienten gewählt, die sich der Dialyse unterzogen (Boaz et al. 2000, Chao et al. 2002, Eiselt et al. 2001, Khajehdehi et al. 2000, Roob et al. 2000, Targ et al. 2004). Eine Studie untersuchte nur niereninsuffiziente Patienten, die sich im Stadium I bis III befanden (Mann et al. 2004). Nur eine Studie hatte als Population nierentransplantierte Patienten (Williams et al. 2001).

Tabelle 9: Übersicht über die Zielgrößen der Studien zur oralen Supplementation mit antioxidativen Vitaminen.

	Boaz 2000	Chao 2002	Khajehdehi 2000	Mann 2004	Roob 2000	Tarrg 2004	Williams 2001
Klinische Zielgrößen							
Myokardinfarkt, Schlaganfall, PAV	x			x			
Bestimmung der klassischen Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose							
Cholesterin			x		x		x
Eigenschaften der Blutzellen ¹							
Gerinnungsfaktoren ²							
Lipoproteine ³			x				x
Triglyceride			x				
Messung ihrer Progression							
Gefäßeigenschaften ⁴							x
Marker für oxidativen Stress							
DNA-Schädigung ⁵						x	
Entzündungsparameter ⁶							
Enzymatische Antioxidantien ⁷		x					
Genexpression von Enzymen ⁸						x	
Nichtenzymatische Antioxidantien ⁹		x			x		
Oxidierbarkeit von Lipiden ¹⁰							
Oxidierbare Lipide ¹¹					x		
Oxidierbare Lipoproteine ¹²		x					
ROS ¹³					x	x	
Totaler antioxidativer Status		x					

1: Elastaseaktivität in neutrophilen Granulozyten, Dysmorphismus in roten Blutzellen und Erythrozytenverteilungsbreite; 2: von Willebrand Faktor, Thrombomodulin; 3: LDL, HDL; 4: Intima Media-Dicke, Kalzifizierung der Gefäße, Vasodilatation in der Brachialarterie; 5: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; 6: Aktivierung der Jun N-terminalen Kinase in periphere mononukleare Blutzellen gemessen an deren Phosphorylierung, C-reaktives Protein, Interleukin; 7: Superoxid-Dismutase; Glutathion-Peroxidase; 8: 8-oxoguanine-DNA-Glykosylase, human MutT homologe, NO Synthase; 9: Vitamin E, Vitamin C, Glutathion, Harnsäure; 10: lag time Peroxalradikalbildung mit dem ROMs Test; 11: Malondialdehyd, 4-Hydroxynonenal; 12: oxidiertes LDL; 13: Hydroperoxid

DNA: = Deoxyribonucleic Acid. HDL = High Density Lipoprotein. LDL = Low Density Lipoprotein. NO = Stickstoffmonoxid. PAV = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. ROM = Reactive Oxygen Metabolites. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies.

4.3.2.2.1.1.2 Allgemeine Angaben

Zwei Studien fanden in Taiwan statt, eine in Israel, eine in Neuseeland, eine in Skandinavien, eine in Deutschland und eine in Tschechien. Bei einer Studie wurden die Studienteilnehmer in 19 verschiedenen europäischen, nord- und südamerikanischen Staaten rekrutiert. Letztgenannte Studie (Mann et al. 2004) und die Studie von Boaz et al. (2000) dokumentierten den Rekrutierungszeitraum (siehe Tabelle 10), die anderen Studien machten darüber keine Angaben. Die Größe der Studienpopulation variierte stark von 13 (Williams et al. 2001) bis zu 993 Teilnehmern (Mann et al. 2004).

4.3.2.2.1.1.3 Studiendesign

Sieben der acht Studien wurden als randomisierte placebokontrollierte Studien beschrieben. Die Studie von Mann et al. (2004) stellt eine Post-Hoc-Analyse der HOPE-Studie dar. Davon hatten drei Studien ein „Cross-Over“-Design, d. h. dass dieselben Patienten hintereinander einmal der Interventions- und anschließend der Kontrollgruppe zugeteilt wurden (Eiselt et al. 2001,

Roob et al. 2000, Williams et al. 2001). Eiselt et al. (2001) dialysierte dieselben Studienteilnehmer immer für vier Wochen zunächst mit einer konventionellen Membran, dann mit einer Vitamin E-gebundenen Membran, dann wieder mit einer konventionellen Membran ohne „wash-out“-Phasen dazwischen. Bei Roob et al. (2000) wurde eine Dialysesitzung unter Infusion eines Eisenkomplexes einer Dialysesitzung ohne Eiseninfusion in derselben Gruppe nachgestellt mit einer einmonatigen Pause dazwischen. Bei Williams et al. (2001) wurden die Patienten zunächst einmalig mit Vitamin C oder Placebo supplementiert, nach einer Woche bekamen die Patienten wiederum einmalig jeweils die andere Intervention. Bei einer Studie (Chao et al. 2002) handelt es sich um eine nicht-randomisierte placebokontrollierte Studie. Fünf Studien hatten jeweils eine Interventions- und eine Kontrollgruppe, der Placebo gegeben wurde (Tarnig et al. 2004, Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004, Roob et al. 2000, Williams et al. 2001). Khajehdehi et al. (2000) und Chao et al. (2002) hatten drei Interventions- und eine Kontrollgruppe, Eiselt et al. (2001) hatte je zwei Interventions- und Kontrollgruppen.

Drei Studien machten keine oder nur ungenügende Angaben über die Ein- und Ausschlusskriterien (Khajehdehi et al. 2000, Roob et al. 2000, Eiselt et al. 2001). Bei den sechs Studien mit Hämodialysepatienten definierten drei Autoren ein Dialysealter von mindestens drei Monaten (Boaz et al. 2000, Chao et al. 2002, Tarnig et al. 2004) als Einschlusskriterium. Zwei Studien schlossen Raucher und schwere Formen des Diabetes explizit aus (Chao et al. 2002, Tarnig et al. 2004), während eine Studie Diabetiker mit einschloss (Mann et al. 2004). Andere Ausschlussgründe waren Infektionen, Krebserkrankungen oder die Einnahme bestimmter Medikamente (Tabelle 11, Tabelle 13, Tabelle 15).

Insgesamt handelt es sich um 1251 in die acht Studien eingeschlossenen Patienten, wobei davon 993 Patienten allein auf die Studie von Mann et al. (2004) und 196 auf Boaz et al. (2000) entfallen. Die übrigen Studien hatten zwischen 13 und 84 Patienten in Interventions- und Kontrollgruppen zusammen. Die Anzahl eligibler Patienten, die im Vergleich zur Anzahl der randomisierten Patienten einen Anhaltspunkt für eine mögliche Selektion der Studienteilnehmer geben kann, wurde nur von Boaz et al. (2000) dokumentiert, alle anderen machten dazu keine Angaben.

Eine Studie (Mann et al. 2004) war multizentrisch und rekrutierte die Patienten in 267 Zentren. Für die SPACE-Studie wurden die Teilnehmer von fünf Zentren rekrutiert (Boaz et al. 2000), für eine von zwei Zentren (Tarnig et al. 2004) und eine Studie hatte ein Zentrum zur Rekrutierung (Chao et al. 2002). Die restlichen vier Studien beschrieben weder den Rekrutierungsort noch die Anzahl der einbezogenen Zentren. Der Follow-Up-Zeitraum variierte je nach Zielgröße der Studie. Mann et al. (2004) und Boaz et al. (2000), die beide klinische Endpunkte beschreiben, hatten die längste Follow-Up-Zeitspanne von durchschnittlich 4,5 Jahren bzw. einem Median von 519 Tagen. Die Studien mit Zielgrößen zur Gefäßveränderungen wiesen ein Follow-Up von zwei Stunden und von drei Monaten auf (Williams et al. 2001, Khajehdehi et al. 2000). Die kurzen Follow-Up-Zeiten ergeben sich durch die Vergleiche von Parametern, die vor und nach einer Dialysesitzung durch den bei der Dialyse erzeugten höheren oxidativen Stress veränderte Werte aufweisen. Die Follow-Up-Zeit der Studien mit Markern für oxidativen Stress variierte von drei Stunden bis zehn Wochen (Chao et al. 2002, Eiselt et al. 2001, Roob et al. 2000, Tarnig et al. 2004).

Tabelle 10: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenanzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
SPACE Boaz 2000	Tel Aviv, Israel (5) Nov. / 1997 bis Jan. / 1999	RCT	I	Ärzte und Patienten	Ungenauere Angabe	519 Tage (Median), 10 bis 753 Tage (Spannweite)
HOPE Mann 2004	n. r. (267) / 1993 bis Dez. 1995	RCT mit 2 x 2- faktoriellem Design	I	Ärzte und Patienten	Ja	4,5 Jahre (MW)

EN: Evidenzniveau. MW = Mittelwert. n.r. = nicht relevant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 11: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population	Ein- / Ausschlusskriterien
SPACE Boaz 2000	196 (243)	1 IG(98) 1 PG (98)	HD mit CVD	E: Hämodialysealter \geq drei Monate, Dialysezeit \geq zwölf h/Woche Alter: 40 bis 75 Jahre, KV-Vorerkrankung A: Antikoagulanteneinnahme, Krebserkrankung, Lebererkrankung, Einnahme von hypolipämischen Medikamenten
HOPE Mann 2004	993 (k.A.)	1 IG (499) 1 PG (494)	Niereninsuffiziente Stadium 13 mit CVD	E: Serum-Kreatinin-Werte: 1,4 bis 2,3 mg/dl, \geq 55 Jahre, CVD, Diabetiker mit Risikofaktor für CVD A: P mit Proteinurie, Serum-Kreatinin-Wert $>$ 2,3 mg/dl, P mit manifester Herzinsuffizienz und eingeschränkter Linksventrikelfunktion, Hyperkalemie, unkontrollierter Bluthochdruck, zeitnahe KV-Ereignisse

A = Ausschlusskriterien. CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen. E = Einschlusskriterien. HD = Hämodialyse. IG = Interventionsgruppe. k. a. = Keine Angabe. KV = Kardiovaskulär. P = Patienten. PG = Placebogruppe.

Tabelle 12: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenanzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
Khajehdehi 2000	Skandinavien (k. A.) / k. A.	RCT	Ila	k. A.	k. A.	Drei Monate
Williams 2001	Neuseeland (k. A.) / k. A.	RCT, „Cross-Over“-Design	Ila	Ärzte und Patienten	k. A.	Zwei Stunden

EN = Evidenzniveau. k. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 13: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen und Risikofaktoren: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population / CVD-Status	Ein- / Ausschlusskriterien
Khajehdehi 2000	65 (k.A.) 19 Dropouts	3 IG (15; 21; 15) 1 KG (14)	HD P	K. A. (HD P, die nicht mit Vitaminen oder Lipidsenkern behandelt worden waren)
Williams 2001	13 (k. A.)	1 IG (13) = 1 KG (13)	Nierentranspl. P	E: stabile Funktion des Nierentransplantats und Serum-Kreatinin $<$ 210 μ mol/l / A: k. A. (keine Raucher, keine Diabetiker, keine CVD)

A = Ausschlusskriterien. CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen. E = Einschlusskriterien. HD P = Hämodialysepatienten. IG = Interventionsgruppe. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. P = Patienten.

Tabelle 14: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
Chao 2002	Taiwan (1) / K. A.	Nicht-randomisierte Placebokontrollierte, prospektive Interventionsstudie	Ila	Ärzte und Patienten	K. A.	Zehn Wo (davon sechs Wo Intervention)
Eiselt 2001	Tschechien (K. A.) / K. A.	(Zwei Studien) RCT mit zweimaligem „Cross-Over“	Ila	K. A.	K. A.	Kurzzeitstudie: Vier Stunden Langzeitstudie: Zwölf Wo
Roob 2000	Österreich (K. A.) / K. A.	RCT mit „Cross-Over“-Design und zwei Studienabschnitten	Ila	K. A.	K. A.	180 Min. Messungen zur 0., 30., 60., 90., 135. und 180. Minute
Tarng 2004	Taiwan (2) / K. A.	RCT	I	Patienten	Verdeckt	Acht Wo

K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Wo = Woche.

Tabelle 15: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population, CVD-Status	Ein- / Ausschlusskriterien
Chao 2002	38 (k. A.) Fünf Dropouts	Eine IG Vit C (zehn bzw. neun) Eine IG Vit E (zehn bzw. acht) Eine IG Vit E + C (zehn bzw. neun) Eine KG (acht bzw. sieben)	HD P, teilweise mit CVD Vit C (acht) Vit E (acht) Vit E + C (sechs) KG (sieben)	E: Hämodialysealter \geq drei Mo A: akute Erkrankungen, schwere Diabetes, Blutdruck $>150 / 95$ mmHg während der Dialyse, Leber-, Atemwegs- oder Infektionskrankheiten, Übergewicht, drastische Gewichtsschwankungen, Hormonersatztherapie, starkes Rauchen, vegetarische Ernährung, Drogen- oder Alkoholkonsum, Kaffee- oder Teekonsum $>$ drei Tassen, Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitamine, Antioxidantien, Kräuter oder Fischöl in den letzten drei Mo
Eiselt 2001	K-Studie: 24 L-Studie: 20 (k. A.)	K-Studie: 2 IG (je 6), 2 KG (je 6) L-Studie: 1 IG, 1 KG (je 6)	HD P, k. A.	E: P. mit chronischer Nierenerkrankung, 3 x Wo Dialyse
Roob 2000	22 (k. A.)	1 IG (22) = 1 KG (22)	HD P, k. A.	E: Serumferritin Konzentrationen von < 100 $\mu\text{g/l}$ und / oder TSAT 20 % mindestens einen Mo vor dem Start der Studie A: K. A.
Tarng 2004	60 (k. A.) Neun Dropouts	1 IG (30 bzw. 25) 1 KG (30 bzw. 26) stratifiziert n. Ferritin $<$ od. ≥ 500 $\mu\text{g/l}$ u. TSAT < 50 % od. ≥ 50 %)	HD P, k. A.	E: K. A. A: Alter unter 20 Jahren, Dialysealter unter drei Mo, Raucher, Patienten, die an Diabetes mellitus, Krebs oder an chronischen oder akuten Infektionen leiden, Einnahme von Vit E od. C, P die eine Eisensupplementation, ACE-Hemmer oder entzündungshemmende Medikamente.

A = Ausschlusskriterien. ACE = Angiotensin Converting Enzym. CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen. E = Einschlusskriterien. HD P = Hämodialysepatienten. IG = Interventionsgruppe. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. K-Studie = Kurzzeitstudie. L-Studie = Langzeitstudie. Mo = Monate. P = Patienten. TSAT = Transferrinsättigung. Vit = Vitamin.

4.3.2.2.1.1.4 Intervention

Die Teilnehmer der beiden Studien mit klinischen kardiovaskulären Zielgrößen wurden jeweils mit oralen Vitamin E-Gaben oder ähnlich gestalteten Placebos supplementiert. Der Unterschied bestand dabei lediglich in der Dosis: Während Boaz et al. (2000) 800 IU/Tag verabreichten, waren es bei Mann et al. (2004) 400 IU/Tag. Reine Vitamin C-Gaben bzw. ähnlich gestaltetes Placebo (Stärke oder NaCl-Lösung) applizierten Williams et al. (2001) und Targ et al. (2004). Erstere verabreichten den Teilnehmern 2 g/Tag oral, während letztere 300 mg intravenös drei Mal/Woche gaben. Eine Vitamin C-Infusion (514 mg/Dialyse) bekamen auch die Teilnehmer der Studie von Eiselt et al. (2001), in Kombination mit bzw. ohne einer Vitamin E-gebundenen Membran. Eine orale Vitamin E-Supplementierung von 1200 IU bzw. orales Placebo in Kombination mit Eiseninfusionen erhielten die Teilnehmer bei Roob et al. (2000). Eine orale Vitaminkombination von Vitamin E oder C oder beides bzw. ähnlich gestaltetes Placebo nahmen die Studienteilnehmer bei zwei Studien ein: Chao et al. (2002) supplementierten mit 400 mg Vitamin C oder 400 mg Vitamin E oder 400 mg Vitamin C und 400 mg Vitamin E in Kombination, jeweils pro Tag oder 400 mg Placebo; Khajehdehi et al. (2000) supplementierte 200 mg Vitamin C oder 200 mg Vitamin E pro Tag oder Placebo (Tabelle 17, Tabelle 19, Tabelle 21).

4.3.2.2.1.1.5 Begleitmedikation

Eine ausführliche Dokumentation der Begleitmedikation findet man bei drei Publikationen (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004, Williams et al. 2001). Bei Boaz et al. (2000) und Mann et al. (2004) gibt es teilweise Übereinstimmungen. Beide dokumentierten bei ihren Teilnehmern eine Therapie mit Kalziumkanalblockern, Aspirin, Betablockern und Lipidsenkern. Bei Boaz nahmen die Patienten außerdem ACE-Hemmer und Erythropoetin ein. Von einer Dokumentation der Vitaminaufnahme durch die Nahrung wird nicht berichtet. Bei Boaz et al. (2000) wird für 42 % der Patienten eine Vitamin C-Supplementierung angegeben, beide Behandlungsgruppen bei Mann et al. (2004) nahmen zusätzliche Multivitaminpräparate und Betakarotinoide ein. Williams et al. (2001) dokumentiert die Anzahl der Patienten je Gruppe, die unter Therapie mit Immunsuppressiva, mit ACE-Hemmern, zyklischen Diuretika, Kalziumantagonisten, Statinen und Betablockern standen. Alle anderen Studien machten bis auf die Gabe von Erythropoetin (Eiselt et al. 2001 und Roob et al. 2000) keine Angaben zur Begleitmedikation (Tabelle 17, Tabelle 19, Tabelle 21).

4.3.2.2.1.1.6 Patientencharakteristika

Der Mittelwert des Anteils weiblicher Patienten variiert zwischen 11,6 % und 50 %. Das Alter der Studienteilnehmer der sieben Publikationen variiert von 31,4 bis 66 Jahren, die Durchschnittswerte liegen bei 60 Jahren. Im Allgemeinen fand sich bei fast allen Studien mit Hämodialysepatienten eine breite Streuung des Dialysealters (siehe Tabelle 16, Tabelle 18, Tabelle 20). Die erfassten Mittelwerte der Studien von Chao et al. (2002), Roob et al. (2000) und Targ et al. (2004) bewegen sich von 41 Monaten bis 61 Monaten. Eiselt et al. (2001) geben eine Spannweite von acht bis 153 Monaten an. Auch bei Williams et al. (2001) variiert die Zeit nach der Nierentransplantation stark mit einem Mittelwert von 78 und einer Standardabweichung von 59 Monaten. In vier Publikationen wurden die Diagnosen der Erkrankungen, die zur Niereninsuffizienz geführt haben, dokumentiert (Boaz et al. 2000, Khajehdehi et al. 2000, Eiselt et al. 2001, Targ et al. 2004). Glomerulonephritis stellt dabei die häufigste Diagnose dar, gefolgt von Diabetes. Andere Diagnosen sind sehr heterogen. Die erhobenen Parameter der Teilnehmer können schlecht verglichen werden, da die Schwerpunkte bei jeder Publikation anders gesetzt waren. Fünf Studien erfassten mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Cholesterinwerte, Blutdruck, BMI-Werte und Vitaminkonzentrationen. Der Blutdruck wurde bei drei Studien erfasst (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004, Khajehdehi et al. 2000), die Cholesterinwerte ebenfalls bei drei Publikationen (Williams et al. 2001, Boaz et al. 2000, Chao et al. 2002). Während Boaz et al. (2000) und Mann et al. (2004) nur einen Parameter dokumentieren, der die Nierenfunktion bzw. die Dialysequalität erfasst, werden von Eiselt et al. (2001) und Roob et al. (2000) vorwiegend Parameter der Niereninsuffizienz aufgezeichnet (Tabelle 17, Tabelle 19, Tabelle 21).

Tabelle 16: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW ± SD) oder (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW oder Spannweite) bzw. GG (MW oder Spannweite)	HD-alter (MW ± SD in Mo) oder (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG/N KG) bzw. (GG)
Boaz 2000	Placebo: 30 % F / 64,9 ± 8,3 Intervention 31 % F 64,4 ± 8,8	Bluthochdruck (N) 41 / 48, Diabetes (N) 42 / 42, Rauchstatus (N) 24 / 14, Vit E (mg/dl) 1,06 / 1,09 Hämoglobin (g/dl) 11,9 / 11,4 MDA (nmol/ml) 2,8 / 2,8, Parathormon (µg/ml) 258,4 / 246,0 Cholesterin (mg/dl) 180,2 / 178,0 Kt / V 1,3 / 1,27	3,6 / 2,9	Glomerulonephritis (34 / 33), diabetische Nephrologie (33 / 35) Infektion (7 / 3) angeboren (7 / 10), polyzystische Nierenerkrankung (4 / 8), unklare Diagnose (12 / 9)
Mann 2004	Placebo: 13,8 % F / 68,0 ± 13,8 Intervention 11,6 % F 68,6 ± 6,8	Bluthochdruck (N) 272 / 278 Diabetes (N) 154 / 180 Hypercholesterinämie (N) 316 / 323 Rauchgewohnheit (N) 57 / 47 BMI (kg/m) 27,5 / 27,7 Herzfrequenz (beats/min) 66,5 / 67,0 Blutdruck (mmHG) sys. 140,1 / 140,6; dia. 78,7 / 78,9 Kreatinin (µmol/l) 138,7 / 138,8	n. r.	Keine Angabe

BMI = Body Mass Index. dia = Diastolisch. F = Frauen. GG = Gesamte Studienpopulation. HD = Hämodilayse. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. MDA = Malondialdehyd. Mo = Monat. MW = Mittelwert. n. r. = Nicht relevant. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. SD = Standardabweichung. Vit = Vitamin.

Tabelle 17: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Komedikation (N Intervention / N Placebo)	Zielgrößen
SPACE Boaz 2000	Vit E, oral 800 IU/Tag oder Placebo	Erythropoetin (80 / 78) Kalziumkanalblocker (43 / 58) Aspirin (40 / 41) Furosemid (27 / 17) Betablocker (22 / 19) Lipidsenker (14 / 11) ACE-Hemmer (14 / 21)	Primäre Zielgröße: kombinierte Ereignisrate aus akutem Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung und instabiler Angina Sekundäre Zielgrößen: akuter Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankung und instabile Angina
HOPE Mann 2004	Vit E, oral 400 IU/Tag oder Placebo	Aspirin (403 / 401) Betablocker (249 / 226) Kalziumkanalblocker (126 / 130) Diuretika (113 / 147) Lipidsenker (147 / 147) Vit C (22 / 18) Betakarotinoide (6 / 7) Multivitaminpräparate (31 / 28)	Primäre Zielgrößen: kombinierte Ereignisse: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall Sekundäre Zielgrößen: Gesamtmortalität, Revaskularisation, Hospitalisierungen wegen einer instabilen Angina pectoris oder eine dekompensative Herzinsuffizienz und Entwicklung einer Nephropatie

ACE = Angiotensin Converting Enzym. IU = International Units. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Vit = Vitamin.

Tabelle 18: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW + SD) od. (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW od. Spannweite) bzw. GG (MW od. Spannweite) ± SD	HD-alter (MW ± SD in Mo) od. (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG/ N KG) bzw. (GG)
Khajehdehi 2000	48,8 % F/ 31,4 (Median)	Bluthochdruck (N 45)	K. A. (> 3)	Glomerulonephritis od. Pyelonephritis (54 %) Diabetes (17 %) obstruktive Uropathie (13 %) polyzys. Nierenerkr. (7 %)
Williams 2001	30,8 % F/ 62 ± 1 2	Vit C (µmol/l): 33,5 / 36,9 Cholesterin (mmol/l) 6,22 / 6,12 Serum lag time (min): 65 / 68 LDL (mmol/l): 3,71 / 3,75 HDL (mmol/l): 1,26 / 1,27 Triglyceride (mmol/l): 2,74 / 2,44 BMI (kg/m ²) 27,7 ± 3,3	78 ± 59 Post-transpl.	K. A.

BMI = Body Mass Index. F = Frauen. GG = Gesamte Studienpopulation. HD = Hämodilayse. HDL = High Density Lipoprotein. IG = Interventionsgruppe. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. LDL = Low Density Lipoprotein. MW = Mittelwert. Mo = Monat. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Posttranspl. = Zeit nach der Transplantation. SD = Standardabweichung. Vit = Vitamin.

Tabelle 19: In die Informationssynthese eingeschlossene zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Begleitmedikation (N Intervention/ N Placebo) bzw. (alle P)	Zielgrößen
Khajehdehi 2000	Vit C: 200 mg/Tag Vit E: 200 mg/Tag Vit D: 50000 IU/Tag vs. Placebo	Kalziumkanalblocker (K. A.)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Triglyceride, Cholesterin, LDL-c, HDL-c, Verhältnis von Triglyceride / HDL-c, LDL-c / HDL-c, Cholesterin / HDL-c
Williams 2001	Vit C oral (2 g/Tag) vs. Placebo	Immunsuppressiva (12) ACE-Hemmer (10) Zyklische Diuretika (1) Kalziumantagonisten (8) Betablocker (3) Statine (4)	Prim.: Endothelabhängige, nitroglycerininduzierte, endothel-unabhängigen Vasodilatation in der Brachialarterie Sek.: Cholesterin, Lag Time der Lipoproteinoxidation, LDL, HDL , Herzfrequenz, Gefäßgröße, Blutfluss zu Beginn und nach induzierter Ischämie

ACE = Angiotensin Converting Enzym. HDL = High Density Lipoprotein. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. LDL = Low Density Lipoprotein. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. K. A. = Keine Angabe. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Prim. = Primär. Sek. = Sekundär. Vit = Vitamin.

Tabelle 20: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW + SD) od. (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW od. Spannweite) bzw. GG (MW od. Spannweite)	HD-alter (MW ± SD in Mo) od. (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG/N KG) bzw. (GG)
Chao 2002	30 % F / 57 ± 14 (Vit C) 30 % F / 62 ± 8 (Vit E) 30 % F / 58 ± 17 (Vit C + E) 25 % F / 66 ± 12 (KG)	Je Vit C / Vit E / Vit C + E / KG: Diabetes (N) 2 / 3 / 2 / 3 Erythropoetintherapie (N) 10 / 7 / 6 / 7 BMI (kg/m ²) 19,7 / 22,9 / 23,8 / 23,6 Plasma Albumin (g/l) 37 / 39 / 37 / 37 Cholesterin (mmol/l) 4,21 / 3,96 / 4,20 / 3,54 Triglyceride (mmol/l) 2,13 / 3,02 / 2,69 / 2,47 ausführliche Dokumentation der Nahrungsaufnahme	61 ± 77 (Vit C) 57 ± 67 (Vit E) 57 ± 78 (Vit C + E) 61 ± 55 (KG)	K.A.
Eiselt 2001	K-Studie: 41,7 % F / 66 ± k. A. L-Studie: 50 % F / 64 ± K. A.	Anurie (N) k7 / l6 Harn u. Kreatinin Clearance (ml/s) k 0,07 / l0,04 Hb (g/l) k105 / l107	41 (8 bis 153)	Pyelonephritis (k10 / l12) Diabetes (k9 / l3) Polyzyst. Nierenerkr. (k3 / l2) Glomerulonephritis (k1 / l2) Alports Syndrom (k1 / l0) Nephrosklerose (k0 / l1) (Je K- / L-Studie)
Roob 2000	50 % F / 56,6 ± 14,6	Ultrafiltration (l / Sitzung) 2,05 Blutfluss (ml/min) 259 Kreatinin (mg/dl) 10,2 Harnstoff (mg/dl) 67,8 Harnsäure (mg/dl) 7,31	49,2 ± 4,8	K. A.
Tarng 2004	39,2 % F / 59 ± 13 (GG d. ausgew. P)	Einnahme an Vit C (mg / Tag) 129 ± 58 (GG d. ausgew. P) Hämoglobin (g/dl) 10,2 ± 1,4 (GG d. ausgew. P) C-reaktives Protein 5,3 ± 9,4 (GG d. ausgew. P)	46 ± 37 (GG)	Glomerulonephritis (20) Interstitielle Nephritis (10) Nephrosklerosis (9) Polyzyst. Nierenerkr. (6) Unklare Diagnose (6) (jeweils GG d. ausgew. P)

BMI = Body Mass Index. dia. = Diastolisch. F = Frauen. GG = Gesamte Studienpopulation. ; Hb = Hämoglobin.
HD = Hämodialyse. IG = Interventionsgruppe. k = Kurzzeitstudie. KG = Kontrollgruppe. l = Langzeitstudie.
MDA = Malondialdehyd. Mo = Monat. MW = Mittelwert. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. P = Patienten.
SD: Standardabweichung. Vit = Vitamin.

Tabelle 21: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Komedikation (N Intervention/ N Placebo)	Zielgrößen
Chao 2002	Vit C 400 mg od. Vit E 400 mg od. Vit C+E je 400 mg Od. Placebo 400 mg	K. A.	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Vit C, Vit E, antioxidativer Gesamtstatus, Lipidperoxide (MDA und 4-HNE) im Blutplasma, reduziertes Glutathion in Erythrozyten
Eiselt 2001	Kurzst: CLE mit od. ohne Vit C-Inf. 504 mg / Dialyse oder kVM mit od. ohne Vit C-Inf. 504 mg / Dialyse Langst: zeitl. Abfolge von CLE, kVM, CLE	Erythropoetin: Kurzst: 3000 U/Wo/ Langst: 2400 U/Wo Vit C: Kurzst: 50 mg/T Langst: 45 mg/T (jeweils GG)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Vit C-Konzentration, TBARS, AOC, Konzentrationen von Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase

Fortsetzung Tabelle 21: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Komedikation (N Intervention/ N Placebo)	Zielgrößen
Roob 2000	Studie A: oral Vit E 1200 IU 6h vor Dialyse + Eiseninfusion vs. kein Vit E vor Dialyse + Eiseninfusion Studie B: oral Vit E 1200 IU 6h vor Dialyse vs. kein Vit E vor Dialyse	Erythropoetin (IU/Wo) 10,136	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: AUC (von 0 bis 180 min) der Raten MDA / Cholesterin und Gesamtperoxid / Cholesterin, Plasma-Vit E, Vit E / Cholesterin, Plasma MDA, freies Eisen
Tarnig 2004	Intrav. VitC 300 mg 3 x/Wo vs. Intrav. NaCl-Lsg. 3 x/Wo	K. A.	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: 8-OHdG-Level, intrazelluläre Produktion von ROS u. Gen- expression v. hOGG1 u. hMTH1 in peripheren Lymphozyten

4-HNE = 4-(hydroxy-2(E)-nonenal). 8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. AUC = Area Under the Curve; AOC = Antioxidative Kapazität. CLE = Vitamin E beschichtete Membran. h = Stunde. hOGG1: 8-oxoguanine-DNA-Glykosylase, hMTH1: human MutT homologe; Intrav.: intravenös; IU: international unit. K. A. = Keine Angabe. kVM = Konventionelle Vergleichsmembran. Lsg. = Lösung. MDA = Malondialdehyd. NaCl = Natriumchlorid. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies. TBARS = Thiobarbituratsäure reaktive Substanzen. U = Unit. Wo = Woche. Vit = Vitamin.

4.3.2.2.1.2 Studienqualität

Die Bewertung der Studienqualität wurde anhand der Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) durchgeführt. Es werden acht Studien zur oralen Vitamin E-Supplementation nach folgenden Punkten bewertet: Auswahl der Studienteilnehmer, Zuordnung und Studienteilnahme, Intervention und Studienadministration, Zielgrößenerfassung, Dropouts und statistische Analyse.

4.3.2.2.1.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer

Die beiden Studien mit klinischen Zielgrößen SPACE und HOPE (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004) definieren detaillierte Einschlusskriterien mit gleichzeitiger Angabe zur Art der Erhebung bzw. den Quellen für den Erkrankungsstatus der Patienten. Dies sind die einzigen Studien, die Patienten mit einer kardiovaskulären Vorerkrankung definitiv einschließen und auch die Einschlusskriterien diesbezüglich genau definieren. Zur Rekrutierung der Studienpopulation der Studie von Boaz et al. wurden die Patientenakten von Hämodialysepatienten an fünf Dialysezentren gescreent. Von 598 Patienten erfüllten 243 Patienten die Einschlusskriterien, davon konnten 196 (80,6 %) randomisiert werden. Dies schließt eine mögliche Selektion der Patienten nicht aus, jedoch ist hier die Gefahr der Selektion und damit potenziellen Effektverzerrung geringer und besser abschätzbar als bei den weiter unten aufgeführten Einzelzentrumsstudien ohne jegliche Angabe zur Anzahl gescreenter und eligibler Patienten. Die Studie von Mann et al. (2004) ist eine Post-Hoc-Analyse aller Patienten mit gering- und mittelgradiger Niereninsuffizienz der HOPE-Studie. Inwiefern es sich hier um eine repräsentative Stichprobe niereninsuffizienter Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung handelt, lässt sich anhand der Angaben in der Publikation nicht einschätzen. In der HOPE-Gesamtstudie konnten jedoch 90,2 % der eligiblen Patienten randomisiert werden, d. h. die Selektion durch Nichtteilnahme war gering.

Die beiden Studien mit Zielgrößen der Gefäßveränderung (Khajedehi et al. 2000, Williams et al. 2001) wiesen keine oder nicht explizit als solche definierte Einschlusskriterien auf, so dass unklar ist, ob sie vor der Intervention festgelegt wurden. Inwiefern die Patienten repräsentativ für Hämodialysepatienten bzw. Patienten nach Nierentransplantation im klinischen Alltag sind, lässt sich nicht abschätzen. Da es sich vermutlich um Studien aus Einzelzentren handelt - Angaben hierzu fehlen - und die Patientenzahl gering ist, ist eher mit einer nichtrepräsentativen Studienpopulation zu rechnen. Für die Studien mit Markern zum oxidativen Stress werden teilweise Ein- und Ausschlusskriterien vorab definiert. Außer für die beiden Studien zu klinischen Zielgrößen erfolgte keine Dokumentation der Rekrutierungszeit.

4.3.2.2.1.2.2 Zuordnung und Studienteilnahme

Sieben der Studien wurden von den Autoren als randomisierte placebokontrollierte Studien bezeichnet. Abgesehen von den Studien von Boaz et al. (2000) und Mann et al. (2004), die das Randomisierungsverfahren beschrieben haben (computergenerierter Münzenwurf durch Person, die

mit Rekrutierung nichts zu tun hat bzw. Anruf durch Studienzentrale), fehlt den Studien, die von den Autoren als RCT Studien bezeichnet wurden, eine Darstellung der Art der Randomisierung. So kann nicht beurteilt werden, ob es sich um ein zufälliges Auswahlverfahren und eine für die rekrutierenden Ärzte verdeckte Zuweisung auf die Studiengruppen (Concealment) handelt. Deshalb werden alle Studien, bei denen sowohl eine Beschreibung des Randomisierungsverfahrens als auch des Concealments fehlten, in der Evidenzhierarchie von I „randomisierte Studie mit verdeckter Allokation“ auf das Evidenzniveau IIa „experimentelle Studie ohne Randomisierung“ abgewertet. Eine Verblindung wurde für fünf Studien beschrieben, vier doppelt verblindete und eine einfach verblindete Studie (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004, Williams et al. 2001, Chao et al. 2002, Tarnig et al. 2004). Bei den übrigen Studien muss davon ausgegangen werden, dass sie unverblindet waren. Angaben zum Concealment machte nur Tarnig et al. (2004), und bei der HOPE-Studie war ebenfalls ein verdecktes Concealment erfolgt, bei Boaz et al. (2000) wird zwar angegeben, dass die Randomisierung durch eine nicht an der Rekrutierung beteiligte Person durchgeführt wurde, es ist jedoch unklar, ob die Randomisierungssequenz einsehbar war. Über eine verblindete Zielgrößenerfassung machte keine Studie Angaben. Die Patienten der Studie von Chao et al. (2002) wurden nicht randomisiert, aber gematcht den Gruppen zugeteilt. Alle Studien verglichen die Charakteristika der Patienten zu Beginn der Studie. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich zwar nur bei der Studie von Khajehdehi et al. (2000), aber bei den Studien mit geringen Fallzahlen (alle außer Boaz et al. (2000) und Mann et al. (2004) können auch bei statistisch nicht-signifikanten Unterschieden klinisch relevante Unterschiede auftreten, die die Effektschätzer der Zielgrößen verzerren können. Bei Chao et al. (2002) ergaben sich teilweise deutliche klinische Unterschiede.

4.3.2.2.1.2.3 Intervention und Studienadministration

Es waren nur Studien eingeschlossen worden, die die Dosierung und Art der Vitamingabe berichteten, insofern ist die Intervention selbst in allen Studien ausreichend dokumentiert. Es wurden auch stets entsprechende Placebogaben vorgenommen. Inwiefern jedoch durch unterschiedliche Nahrungsaufnahme trotz einheitlicher Applikation unterschiedliche Vitaminkonzentrationen vorlagen, wurde nur bei wenigen Studien versucht zu erfassen (Boaz et al. 2000, Williams et al. 2001, Chao et al. 2002). Zwischen den Studien gibt es erhebliche Unterschiede bezüglich der Interventionen. Einerseits werden unterschiedliche Dosen verabreicht, die Art der Aufnahme ist unterschiedlich (oral oder per Infusion) und die Zusammensetzung der Vitamine ist unterschiedlich (Tabelle 17, Tabelle 19, Tabelle 21). Durch die Vielzahl der möglichen Komedikationen, die sowohl auf kardiovaskulär bedingte Erkrankungen als auch auf die Niereninsuffizienz ausgerichtet sind, müssten die Studien diese auch alle dokumentieren. Eine umfangreiche Dokumentation ist nur bei Boaz et al. (2000), Mann et al. (2004) und Williams et al. (2001) zu finden. Khajehdehi et al. (2000) und die vier Studien mit Zielgrößen zu Markern des oxidativen Stresses vernachlässigten eine angemessene Dokumentation der Begleitmedikation, so dass unklar bleibt, ob hier Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen bestanden.

Über zentrenspezifische Unterschiede von Intervention oder Begleitmedikation bei den Multizenterstudien (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004) wurden keine Angaben gemacht. In der Beschreibung des Studiendesigns der HOPE-Studie wird von standardisierten Verfahren und Training des Studienpersonals zur Gewährleistung einer einheitlichen Vorgehensweise in allen Studienzentren berichtet (Yusuf et al. 1996).

4.3.2.2.1.2.4 Outcomemessung

Nur in den Studien von Boaz et al. (2000) und Mann et al. (2004) werden mit kombinierten Raten kardiovaskulärer Ereignisse patientennahe Zielgrößen verwendet. Alle übrigen Studien weisen keine für den Patienten relevanten Zielgrößen auf. Der Beschreibung des Studiendesigns zur HOPE-Studie ist nicht entnehmbar, mit welchen diagnostischen Verfahren die Endpunkte erhoben wurden. Zur Dokumentation der Follow-Up-Untersuchungen wurden standardisierte Formulare verwendet und eine stichprobenartige Validierung der Daten vorgenommen. Alle kardiovaskulären Ereignisse wurden von einem zentralen Studienkomitee überprüft. Bei Boaz et al. (2000) wird nur für die Todesfälle eine unabhängige Überprüfung angegeben. Die übrigen Studien erfassen entweder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen oder kurzfristige Veränderungen der Vasodilatation oder verschiedene Marker des oxidativen Stresses. Darunter fallen die Messung relativ instabiler Produkte wie die reaktiven Sauerstoffspezies und Gesamtperoxide (Tarnig et al. 2004 und Roob et al. 2000), oxidierte Lipide (Chao et al. 2002, Eiselt et al. 2001, Roob et al. 2000), die enzymatische Aktivität, die durch

oxidativen Stress erhöht ist (Eiselt et al. 2001) und die DNA-Schädigung durch die erfassbare Modifizierung der Guaninbase (Tarnig et al. 2004). Die Studien, die einen oxidativen Stressmarker erfasst haben, bedienten sich dabei größtenteils der gängigen Marker. Eine zusammenfassende Darstellung der Messmethoden für Biomarker zu allen eingeschlossenen Studien erfolgt unter dem Punkt 4.3.2.2.2.4 „Outcomemessung“ der Studien mit Vitamin E-beschichteten Hämodialysmembranen.

4.3.2.2.1.2.5 Dropouts

Insgesamt ist festzustellen, dass die Anteile ausgeschiedener Patienten gering waren. In der Studie von Chao et al. (2002) betragen die Follow-Up-Raten in den Interventionsgruppen und der Placebo-Gruppe zwischen 80 % und 90 %, bei Tarnig et al. (2004) betrug die Follow-Up-Rate im Placeboarm 86,7 %, im Interventionsarm 83,3 %. In der SPACE-Studie von Boaz et al. (2000) wurde eine Follow-Up-Rate von 100 % erzielt. Bei HOPE (Mann et al. 2004) wird für den Überlebensstatus eine Follow-Up-Rate von 100 % in der Interventions- und von 99,9 % in der Kontrollgruppe berichtet. Die Studien von Khajehedi et al. (2000), Williams et al. (2001), Eiselt et al. (2001) und Roob et al. (2000) haben Follow-Up-Raten von 100 %. Die Gründe wurden in den jeweiligen Publikationen dokumentiert.

4.3.2.2.1.2.6 Statistische Analyse

Die beiden Studien mit klinischen Endpunkten (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004) werteten die Studien adäquat nach dem „Intention-To-Treat“-Prinzip aus, das heißt die Teilnehmer werden entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Gruppe ausgewertet, auch wenn die reale Behandlung unter Umständen davon abweicht. Die verwendeten statistischen Verfahren (Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven mit log rank-Test) waren adäquat. Bei Mann et al. (2004) wurde ein Cox-Modell zur Adjustierung gegenüber den Studienzentren zur Schätzung der Hazard-Ratio verwendet. Es handelte sich um eine Post-Hoc-Analyse der Subpopulation mit Niereninsuffizienz, wobei sich die Patientencharakteristika zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht-signifikant unterschieden. Beide Studien wiesen adäquate Fallzahlplanungen auf. Von den übrigen sechs Studien mit Biomarkern für oxidativen Stress oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen hatte nur eine Studie eine Fallzahlplanung und damit auch eine primäre Zielgröße definiert (Williams et al. 2001). Die sechs Studien ohne klinische Endpunkte beschrieben die quantitativen Zielgrößen mit dem Mittelwert als Lage- und der Standardabweichung als Streuungsmaß. Es wurden adäquate statistische Tests sowohl für verbundene (Intragruppenvergleich zwischen verschiedenen Messpunkten) als auch unverbundene Stichproben (Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe) verwendet. In zwei Studien wurden mehr als zwei Messungen für Ausgangswert und Wert am Ende des Follow-Up vorgenommen (Chao et al. 2002, Roob et al. 2000). In der Studie von Chao et al. (2002) wurden die Mehrfachmessungen mittels eines generalisierten linearen Modells analysiert, das aber nicht dargestellt wurde. Die Studie von Roob et al. (2000) hatte ein „Cross-Over“-Design, bei dem die Patienten, die zuerst die Intervention mit Vitamin E erhalten hatten, eine Woche später die Kontrollgruppe ohne Vitamin E darstellten und umgekehrt. Bei der Analyse mit zweifacher Varianzanalyse wurde jedoch nicht berichtet, ob der Einfluss der Reihenfolge der Intervention untersucht wurde. Auch die Studie von Williams et al. wies ein „Cross-Over“-Design auf, sie wurde mit zweifacher Varianzanalyse für wiederholte Messungen ausgewertet. Der Einfluss der Reihenfolge der Intervention wurde hier ebenfalls nicht berichtet. Abgesehen von den Studien mit klinischen Endpunkten (Boaz et al. 2000, Mann et al. 2004) waren die Fallzahlen in den übrigen Studien mit sechs bis maximal 30 Patienten pro Arm klein. Im Vergleich zwischen verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe wurden trotzdem häufig statistisch signifikante p-Werte erreicht. Der in erster Linie interessierende Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde jedoch in fünf (Khajehedi et al. 2000, Williams et al. 2001, Chao et al. 2000, Eiselt et al. 2001, Tarnig et al. 2004) der sechs Studien nicht mit einem Hypothesentest geprüft oder der Angabe von Konfidenzintervallen versehen, so dass hier keine Aussage über die statistische Unsicherheit gemacht werden kann. Die geringen Fallzahlen in den Studien ohne klinische Endpunkte erlauben in der Regel keine stratifizierten Analysen beispielsweise nach unterschiedlicher Begleitmedikation. Außerdem ist darauf zu verweisen, dass bei einer Randomisierung bei geringen Fallzahlen zufallsbedingt eine gleichmäßige Verteilung von verzerrenden Einflussgrößen nicht mehr gewährleistet ist.

4.3.2.2.1.3 Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf klinische Zielgrößen

Die SPACE-Studie (Boaz et al. 2000) konnten bei Hämodialysepatienten einen protektiven Effekt des oral verabreichten Vitamin E von 800 IU pro Tag auf die kombinierte Ereignisrate in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Inklusiv der plötzlichen Todesfälle ergab sich ein relatives Risiko von 0,54 (95 % KI 0,33-0,89), $p = 0,016$ und ohne plötzliche Todesfälle ergab sich ein relatives Risiko von 0,46 (95 % KI 0,27-0,78) $p = 0,014$. Auch auf die Häufigkeit von Myokardinfarkten (tödlich und nicht-tödlich) konnte eine Wirkung des Vitamins nachgewiesen werden. Inklusiv der plötzlichen Todesfälle ergab sich ein relatives Risiko von 0,45 (95 % KI 0,27-0,78), $p = 0,04$ und ohne plötzliche Todesfälle ergab sich ein relatives Risiko von 0,30 (95 % KI 0,10-0,80) $p = 0,016$; allerdings ist dieser Effekt nach Adjustierung auf aktuelle Rauchgewohnheiten in einem Coxregressionsmodell nicht mehr als statistisch signifikant nachzuweisen: RR: 0,36 (95 %-KI: 0,12-1,08 $p = 0,1$). Andere sekundäre Zielgrößen wie tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankungen und instabile Angina pectoris wiesen zwar ein niedrigeres relatives Risiko im Vitamin E-Arm auf. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 22). Im Unterschied dazu konnte die HOPE-Studie (Mann et al. 2004) weder für die primäre Zielgröße noch für die sekundären Zielgrößen bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (Tabelle 22). Die relativen Risiken waren zumeist nahe 1. Auch eine Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan-Meier-Methode zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 22: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Ergebnisse.

Quelle	Ergebnisse	IG N (%)	KG N (%)	RR (95% KI)	p
Boaz 2000	Kombinierte Ereignisrate aus tödlichen und nicht-tödlichen MI, Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung, instabiler Angina				
	Plötzl. Todesfälle eingeschl.	18 (18,6)	34 (34,3)	0,54 (0,33-0,89)	0,016
	Plötzl. Todesfälle ausgeschl.	15 (15,5)	33(33,3)	0,46 (0,27-0,78)	0,014
	Sekundäre Zielgrößen				
	MI				
	Plötzl. Todesfälle eingeschl.	8 (8,2)	18 (18,2)	0,45 (0,27-0,78)	0,04
	Plötzl. Todesfälle ausgeschl.	5 (5,2)	17 (17,2)	0,30 (0,10-0,80)	0,016
	Tödl. MI, plötzl. Todesfälle eingeschlossen	5 (5,2)	9 (9,1)	0,57 (0,20-1,60)	0,3
	Tödl. MI, plötzl. Todesfälle ausgeschlossen	5 (5,2)	8 (8,1)	0,26 (0,06-1,17)	0,1
	Nicht-tödlich	3 (3,1)	9 (9,1)	0,35 (0,10-1,24)	0,08
	Todesfälle				
	Alle Ursachen	31 (31,2)	29 (29,3)	1,09 (0,70-1,70)	0,7
	Kardiovask. Erkrankungen	9 (9,3)	15 (15,2)	0,61 (0,28-1,30)	0,25
	Plötzlicher Tod	3 (3,1)	1 (1,1)	3,06 (0,30-29,00)	0,3
	Schlaganfall	5 (5,2)	6 (6,1)	0,85 (0,30-2,70)	0,8
	Periphere vaskuläre Erkr.	3 (3,1)	8 (8,1)	0,39 (0,11-1,43)	0,2
	Instabile Angina pectoris	2 (2,1)	4 (4,1)	0,51 (0,09-2,70)	0,4

Fortsetzung Tabelle 22: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Ergebnisse

Quelle	Ergebnisse	IG N (%)	KG N (%)	HR (95% KI)	p
Mann 2004	Primäre Zielgröße				
	Kombinierte Ereignisrate aus MI, Schlaganfall, Tod aus kardiovask. Ursachen	115 (23,0)	109 (22,1)	1,03 (0,79-1,34)	0,82
	Sekundäre Zielgrößen				
	MI	81 (16,2)	83 (16,8)	0,95 (0,70-1,29)	0,76
	Schlaganfall.	26 (5,2)	25 (5,1)	1,00 (0,58-1,73)	1,00
	Gesamtmortalität	85 (17,0)	93 (18,8)	0,88 (0,66-1,18)	0,40
	Instabile Angina Pectoris	76 (15,2)	77 (15,6)	0,95 (0,69-1,31)	0,77
	Hospitalisierung aufgrund von Herzversagen	31 (6,2)	28 (5,7)	1,08 (0,65-1,80)	0,77
	Revaskularisation	107 (21,4)	88 (17,8)	1,20 (0,91-1,60)	0,20
	Weitere Zielgrößen				
	Dekompensative Herzvinsuffizienz	83 (16,6)	63 (12,8)	1,32 (0,95-1,84)	0,09
	Transitorische ischämische Attacke	33 (6,6)	34 (6,9)	1,27 (0,75-2,14)	0,38
	Instabile Angina pectoris mit EKG-Veränderungen	27 (5,4)	32 (6,2)	0,81 (0,49-1,36)	0,43

EKG = Elektrokardiogramm. HR = Hazard Ratio. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. MI = Myokardinfarkt. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. RR = Relatives Risiko.

4.3.2.2.1.4 Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf intermediäre Zielgrößen

Im Anschluss werden die Ergebnisse zu intermediären Zielgrößen getrennt nach gefäßverändernden Parametern und Biomarkern für oxidativen Stress dargestellt.

4.3.2.2.1.5 Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf gefäßverändernde Zielgrößen

Khajehdehi et al. (2000), der die Wirkung von Vitamin E und C auf das Lipidprofil bei Hämodialysepatienten untersuchte, konnte im Vergleich der vier Gruppen, die entweder Vitamin E, Vitamin C Vitamin D oder Placebo erhielten, eine positive Auswirkung feststellen. Vitamin C zeigte einen Effekt auf Cholesterin und Vitamin E auf HDL-c (Tabelle 23). Die Serumkonzentrationsverhältnisse von LDL-c zu HDL-c und Cholesterin zu HDL-c unter Vitamin C-Gabe sanken. Unter Vitamin E-Gabe reduzierte sich das Serumkonzentrationsverhältnis LDL-c zu HDL-c (Tabelle 23). Die Auswertung beschränkt sich größtenteils auf Vorher-Nachher-Vergleiche innerhalb der Gruppen und zeigt keine relevanten Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen. Vergleiche zwischen der Vitamin E-Interventions- und der Kontrollgruppe fanden bei Konzentrationen von Triglyzeriden und Cholesterin statt und ergaben signifikante Unterschiede mit einem p-Wert kleiner 0,05.

Bei Williams et al. (2001) wurde zu den Vergleichen zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe auch die statistische Unsicherheit mittels Hypothesentests geprüft: Unter Vitamin C-Gabe war ein signifikanter Anstieg der endothelabhängigen Vasodilatation im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen. Auch die Varianzanalyse, die die Basiswerte der Gefäßgröße und des Blutflusses vor und nach der induzierten Ischämie zu Beginn der Studie berücksichtigte, zeigte signifikante Unterschiede. Die nitroglycerininduzierte endothelunabhängige Vasodilatation war nicht-signifikant unterschiedlich unter Placebo und unter Vitamin C-Gabe. Der Anstieg der Vitamin C-Konzentration im Plasma war signifikant mit der Verzögerungszeit (lagtime) der Lipidproteinoxidation im Serum korreliert ($r = 0,60$, $p = 0,03$)

Tabelle 23: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Ergebnisse.

Quelle	Ergebnisse						
		IG Vit E		IG Vit C		KG Placebo	
Khajehdehi 2000		Basiswert	Drei Mo	Basiswert	Drei Mo	Basiswert	Drei Mo
	TG*	5,79 ± 1,55	5,82 ± 2,22	5,66±0,91	5,83 ± 0,72	6,77 ± 1,00 ^c	6,55 ± 0,88
	Chol*	5,07 ± 1,58	5,10 ± 1,53 ^c	6,23 ± 1,11	5,45 ± 1,06 ^a	6,54 ± 1,09 ^b	6,5 ± 1,19b ^c
	LDL-c*	3,62 ± 1,13	3,44 ± 0,94	4,40 ± 1,01	3,71 ± 1,03 ^a	4,37 ± 1,17	4,59 ± 1,15
	HDL-c*	0,81 ± 0,13	0,93 ± 0,09 ^a	0,92 ± 0,14	0,92 ± 0,12	0,97 ± 0,17 ^b	1,01 ± 0,18
	TG / HDL-c	7,45 ± 8,91	6,79 ± 3,89	6,26 ± 1,39	5,90 ± 1,24	7,12 ± 1,46	7,71 ± 1,34
	LDL-c / HDL-c	4,36 ± 1,20	3,81 ± 1,19 ^a	4,85 ± 1,29	4,11 ± 1,40 ^a	4,66 ± 1,63	4,74 ± 1,69
	Chol / HDL-c	6,37 ± 1,01	5,63 ± 1,09 ^a	6,86 ± 1,50	6,03 ± 1,58 ^a	6,94 ± 1,75	6,60 ± 1,76
	*(mmol/l)		^a p < 0,05 vs. Basiswert; ^b < 0,05 IG Vit E vs. Placebo; ^c p < 0,05 vs. Vit C				
Williams 2001		IG		KG			
		Basiswert	Zwei h	Basiswert	Zwei h	p-Werte*	
	Primäre Zielgröße						
	EDD (%)	1,6 ± 2,6	4,5 ± 2,5	1,9 ± 1,5	1,8 ± 2,5	0,003	
	GTN (%)	10,5 ± 4,8	11,4 ± 6,6	9,9 ± 5,9	12,2 ± 5,2	0,46	
	Sekundäre Zielgrößen						
	Vit C (µmol/l)	33,5 ± 17,0	98,8 ± 60,2	36,9 ± 20,4	35,2 ± 19,3	0,0001	
	„lag time“ (min)	65 ± 16	100 ± 17	68 ± 15	68 ± 14	0,0001	
	Chol (mmol/l)	6,22 ± 1,48	6,17 ± 1,51	6,12 ± 1,38	6,14 ± 1,47	0,19	
	LDL-c (mmol/l)	3,71 ± 1,47	3,66 ± 1,46	3,75 ± 1,32	3,73 ± 1,39	0,37	
	HDL-c (mmol/l)	1,26 ± 0,33	1,24 ± 0,33	1,27 ± 0,29	1,28 ± 0,31	0,10	
	TG (mmol/l)	2,74 ± 1,41	2,78 ± 1,50	2,44 ± 1,22	2,49 ± 1,30	0,78	
	*p-Werte der Varianzanalyse für die Vergleiche wiederholter Messungen						

Chol = Cholesterin. EDD = Endothelabhängige Vasodilatation. GTN = Nitroglycerininduzierte endothelunabhängige Vasodilatation. h = Stunde. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. Mo = Monat. TG = Triglyzeride. Vit = Vitamin.

4.3.2.2.1.6 Ergebnisse zum Einfluss von antioxidativen Vitaminen auf Marker für oxidativen Stress

Bis auf Roob et al. (2000) führten die Autoren dieser vier Studien (Chao et al. 2002, Eiselt et al. 2001, Tarnig et al. 2004) keine Prüfung der statistischen Unsicherheit zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen mittels Hypothesentests oder anhand von Konfidenzintervallen durch. Es wurden lediglich bei Vergleichen zwischen den Basiswerten und den Daten der Messpunkte innerhalb der Gruppe Hypothesentests zur Abschätzung der statistischen Unsicherheit herangezogen. Die oxidativen Stressmarker zeigten durchwegs eine statistisch signifikante Reduzierung gegenüber den Ausgangswerten bei allen Interventionsgruppen. Bei Chao et al. (2002) hatten alle Gruppen nach sechs Wochen unter Supplementation mit 400 mg Vitamin E höhere Glutathionkonzentrationen vor und nach der Dialyse als die Placebogruppe, die jedoch statistisch nicht belegt wurden. Innerhalb der Gruppen war ein statistisch signifikanter Anstieg zu diesen Messzeitpunkten zu verzeichnen (Tabelle 24). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Basiswerten und zuletzt gemessenen Werten ergab sich auch für die Vitamin E-Konzentration und den Werten für den erfassten antioxidativen Status, wobei die Werte immer einen Anstieg gegenüber dem Basiswert aufwiesen. Die Konzentrationen der Lipidperoxidationsprodukte MDA und 4-HNE nahmen dagegen ab (Tabelle 24).

Ein Unterschied zwischen den Interventions- und der Kontrollgruppe ist anhand der Werte erkennbar, jedoch fehlen Angaben zur statistischen Unsicherheit.

Eiselt et al. (2001) kombinierte eine Vitamin C-Supplementation mit der Verwendung unterschiedlicher Dialysemembranen. An dieser Stelle wird weitgehend auf die Effekte der Vitaminsupplementation eingegangen. So stiegen die Konzentrationen an MDA, gemessen durch Thiobarbituratsäure reaktiven Substanzen (TBARS), nur in der Gruppe an, die kein Vitamin C erhielt und die nicht mit einer Vitamin E-gebundenen Membran dialysiert wurde. Die Vitamin C-Konzentration verringerte sich signifikant nach der Dialyse in beiden Membrangruppen ohne zusätzliche Vitamin C-Infusion (Tabelle 24). Die Werte der antioxidativen Kapazität verringerten sich in allen Gruppen signifikant nach der Dialyse im Vergleich zu vor der Dialyse. In der Langzeitstudie bewirkte eine Vitamin C-Supplementation reduzierte Werte der MDA-Konzentrationen unter nicht-modifizierter Membran. Die statistische Unsicherheit der Gruppenvergleiche wurde nicht berichtet.

Tarnig et al. (2004) wies eine Verringerung der DNA-Schädigung durch oxidativen Stress nach, machte aber ebenfalls keine Angaben zur statistischen Unsicherheit in den Vergleichen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Konzentration an 8-OHdG nahm in der Gruppe mit Vitamin C-Supplementation nach acht Wochen signifikant ab. Auch nach einer Analyse in Subgruppen (1. Patienten mit Ferritinwerten < 500 µg/l und Patienten mit Ferritinwerten ≥ 500 µg/l, 2. Patienten mit einer Transferrinsättigung < 50 % und Patienten mit einer Transferrinsättigung ≥ 50 %) ergaben sich signifikante Unterschiede (Tabelle 24). Für die Placebogruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die univariate Analyse ergab eine Korrelation zwischen dem Anstieg des Plasma-Ascorbats und der Reduzierung der 8-OHdG-Konzentration ($r = -0,649$, $p < 0,005$). Die intrazelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies war nach acht Wochen in der Vitamin C-Gruppe signifikant reduziert, für die Placebogruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Spiegel von mRNA-hOGG1 (8-oxoguanine-DNA-Glykosylase (durch Spleissen der mRNA)) nach einer 24-stündigen Vitamin C-Gabe erwies sich als verstärkt exprimiert, der von hMTH1 jedoch nicht.

Roob et al. (2000) konnte eine unterschiedliche Wirkung der Vitamin E-Supplementation bzw. des Placebos auf die Behandlungsgruppen nachweisen. Die Quotienten von MDA zu Cholesterin und die von Peroxiden zu Cholesterin sanken, wobei hierbei die Senkung der Reduzierung der reaktiven Sauerstoffmetaboliten die tragende Rolle spielt.

Tabelle 24: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Ergebnisse.

Quelle	preHD			postHD			
Chao 2002	Parameter /						
	Gruppen	Basiswert	Sechs Wo	Basiswert	Sechs Wo		
	Vit E (µmol/l) (% der Veränderung vs. Basiswert)						
	IG Vit C	11,0 ± 3,8	12,3 ± 3,3 (12)	11,4 ± 3,6	11,8 ± 3,2		
	IG Vit E	11,3 ± 4,1	19,2 ± 4,1 ^a (70)	9,9 ± 3,5	18,6 ± 3,4		
	IG Vit C + E	9,8 ± 3,3	17,0 ± 4,1 ^a (73)	10,2 ± 4,0	7,6 ± 3,9		
	KG	12,0 ± 3,0	12,4 ± 3,3 (3)	11,4 ± 3,6	11,8 ± 3,2		
	Glutathion (µmol/l) (% der Veränderung vs. Basiswert)						
	IG Vit C	231 ± 54	304 ± 41 (31)	210 ± 44	279 ± 37		
	IG Vit E	234 ± 36	310 ± 57 ^a (32)	199 ± 38	271 ± 50		
	IG Vit C + E	210 ± 48	294 ± 56 ^a (40)	184 ± 44	267 ± 51		
	KG	236 ± 39	249 ± 43 ^a (6)	205 ± 36	213 ± 38		
	Gesamtantioxidativer Status (µmol/l) (% der Veränderung vs. Basiswert)						
	IG Vit C	1,34 ± 0,09	1,62 ± 0,19 ^a (21)	1,08 ± 0,10	1,33 ± 0,15 ^b		
	IG Vit E	1,26 ± 0,16	1,68 ± 0,15 ^a (33)	1,17 ± 0,07	1,47 ± 0,18 ^b		
	IG Vit C + E	1,35 ± 0,11	1,80 ± 0,25 ^a (33)	1,08 ± 0,14	1,48 ± 0,34 ^b		
	KG	1,40 ± 0,21	1,42 ± 0,18 (1)	1,10 ± 0,24	1,14 ± 0,10 ^b		
	MDA-4HNE (µmol/l) (% der Veränderung vs. Basiswert)						
	IG Vit C	56,3 ± 20,0	40,0 ± 11,1 ^a (-29)	56,1 ± 19,7	41,6 ± 16,8		
	IG Vit E	43,5 ± 17,3	30,2 ± 12,4 ^a (-31)	44,7 ± 16,6	28,1 ± 11,7		
	IG Vit C + E	53,1 ± 28,4	28,0 ± 16,1 ^a (-47)	52,4 ± 26	29,4 ± 15,2		
	KG	37,7 ± 19,8	42,4 ± 22,2 (12)	38,4 ± 20,2	41,2 ± 23,7		
	^a p < 0,05 vs. Basiswerten ^b p < 0,05 vs. preHD nach sechs Wochen						
Eiselt 2001	Kurzzeitstudie, Vergleich zwischen preHD und postHD						
		TBARS (µmol/l)			AOC (µmol/l)		
		preHD	postHD	p-Wert	preHD	postHD	p-Wert
	IG + Vit C	4,05 ± 0,16	4,06 ± 0,15	K. A.	1,64 ± 0,03	1,39 ± 0,03	< 0,001
	IG ohne Vit C	3,90 ± 0,15	4,09 ± 0,14	K. A.	1,63 ± 0,04	1,39 ± 0,03	< 0,001
	KG + Vit C	4,28 ± 0,15	4,18 ± 0,15	K. A.	1,60 ± 0,03	1,40 ± 0,02	< 0,001
	KG ohne Vit C	3,95 ± 0,11	4,26 ± 0,11	< 0,02	1,61 ± 0,04	1,38 ± 0,02	< 0,001
	Langzeitstudie, zeitl. Abfolge der versch. Membranen						
	TBARS						
		kVM (Mo 0 bis 4)	CLE (Mo 0 bis 4)		kVM (Mo 0 bis 4)		
	Ohne Vit C	Anstieg (n. s.)	Reduziert (s.)		Anstieg bis Ausgangswert (k. A.)		
	+ Vit C	Gleibleibende Werte (n. s.)	Reduziert (s.)		Nur leicht wieder erhöht (k. A.)		

Fortsetzung Tabelle 24: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Ergebnisse

Quelle	Vit E		Ohne Vit E	Differenz	p-Wert	
Roob 2000	MDA / Cholesterin AUC _(0-180 min) (µmol/mmol) x Min. (MW ± SD)		66,6 ± 24,9	56,4 ± 19,2	-10,27 ± 14,79	P = 0,004
	Gesamtperoxid / Cholesterin AUC _(0-180 min) (mmol /mmol) x Min. (MW ± SD)		21,0 ± 10,1	17,8 ± 9,12	-3,18 ± 4,09	P = 0,002
Tarng 2004	8-OHdG (10 ⁶ dG)		ROS-Produktion (%)		hOGG1 mRNA Expression (10 ⁶ dG)	
	Basiswert	Letzter gem. Wert	Basiswert	Letzter gem. Wert		
IG (GG)	22,9 ± 8,7	18,8 ± 8,3 ^{ac}	35±33	7 ± 15 ^{bc}	2 x höher vs. Basiswert	
IG Ferritin < 500 µg/l	17,2 ± 6,0	14,6 ± 7,1 ^{bc}		Red. vs. Basiswert ^{bc}	Erh. vs. Basiswert ^{bc}	
IG Ferritin ≥ 500 µg/l	29,1 ± 6,6	23,3 ± 7,3 ^{bc}		Red. vs. Basiswert ^{bc}	Erh. vs. Basiswert ^{bc}	
IG TSAT < 50 %	21,6 ± 9,4	17,2 ± 8,8 ^{bc}		K. A.	Erhöht vs. Basiswert	
IG TSAT ≥ 50 %	23,8 ± 8,3	17,8 ± 8,1 ^{bc}		K. A.	Erhöht vs. Basiswert	
^a p < 0,01 vs. Basiswert, ^b p < 0,05 vs. Basiswert; ^c Vergleich der Placebo-Basiswerte mit Placebo-Endwerten: keine signifikanten Unterschiede (keine Werte angegeben)						

4HNE = 4-(hydroxy-2(E)-nonenal. 8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. AOC = Antioxidative Kapazität. AUC = :Aerea Under Curve. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. erh. = erhöht. hOGG1 = 8-oxoguanine-DNA-Glykosylase. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. K. A. = Keine Angabe. KVM = Konventionelle Vergleichsmembran. MDA = Malondialdehyd. ME = Mittelwert. N. s. = Nicht-signifikant. postHD = Nach der Dialysesitzung. preHD = Vor der Dialysesitzung. red. = Reduziert. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies. SD = Standardabweichung. TBARS: Thiobarbitursäure reaktive Substanzen. TSAT = Transferrinsättigung.

4.3.2.2 Studien zur Supplementation mit antioxidativen Vitaminen durch Vitamin E-beschichtete Hämodialysemembranen

Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die zwölf eingeschlossenen Studien zur Supplementation mit antioxidativen Vitaminen durch Vitamin E-beschichtete Hämodialysemembranen. Die Datenextraktionstabellen zu den einzelnen Studien sind im Anhang in alphabetischer Reihenfolge der Erstautoren zu finden.

Tabelle 25: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien mit Vitamin- E-beschichteten Dialysemembranen.

Erstautor, Jahr und Titel der Publikation
Bufano et al. 2004, von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized LDL in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers.
Calò et al. 2004, Vitamin E-coated dialyzers reduce oxidative stress related proteins and markers in hemodialysis -a molecular biological approach.
Clermont et al. 2001, Vitamin E-coated dialyzer reduces oxidative stress in hemodialysis patients.
Eiselt et al. 2001, Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients.
Hara et al. 2004, Reduction of Oxidized Low-Density Lipoprotein by the Long Term Use of Vitamin E-Coated Dialyzers in Hemodialysis Patients.
Kobayashi et al. 2003, Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells.
Mune et al. 1999, Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients.

Fortsetzung Tabelle25: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien mit Vitamin- E-beschichteten Dialysemembranen

Erstautor, Jahr und Titel der Publikation
Nakamura et al. 2003, Effects of LDL apheresis and vitamin E-modified membrane on carotid atherosclerosis in hemodialyzed patients with arteriosclerosis obliterans.
Pertosa et al. 2002, Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells.
Tarng et al. 2000, Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients.
Tsuruoka et al. 2002, Vitamin E-bonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure.
Usberti et al. 2002, Effects of Erythropoetin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients.

4.3.2.2.1 Studiencharakteristika

Eine Übersicht über Zielgrößenerfassung, verwendete Dialysemembranen, Studiendesign, Patientencharakteristika und Ergebnisse der Studien wurde in den Tabellen 26 bis 37 zusammengestellt.

Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die Zielgrößen.

In Tabelle 27 und Tabelle 28 ist das Studiendesign für Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen dargestellt, in Tabelle 29 und Tabelle 30 das Studiendesign für die Studien mit Zielgrößen oxidativer Stress.

In Tabelle 31 sind die vor der Intervention oder die als Membran der Kontrollgruppe fungierenden Membranen genannt.

In Tabelle 32 sind Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen für die Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen beschrieben, in Tabelle 33 die Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen für Studien mit Zielgrößen oxidativer Stress.

In Tabelle 34 sind die Patientencharakteristika für die Patientencharakteristika für Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen aufgeführt, in Tabelle 35 die Patientencharakteristika für Studien mit Zielgrößen oxidativer Stress.

Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse für die Studien mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen, Tabelle 37 die Ergebnisse für Studien mit Zielgrößen oxidativer Stress.

4.3.2.2.1.1 Fragestellung, Zielgrößen und Studienpopulation

Alle Studien in dieser Kategorie untersuchten den Effekt einer Vitamin E-beschichteten Membran auf Risikofaktoren, die zur Entwicklung manifester KHK beitragen. Unter den Studien befand sich jedoch keine, die klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte als Zielgröße hatte. Auch machte keine der zwölf Publikationen Angaben über kardiovaskuläre Vorerkrankungen der Studienteilnehmer. Die am häufigsten untersuchte Zielgröße (neun Publikationen) waren Marker für oxidativen Stress in Abhängigkeit der verwendeten Dialysemembran. Die Marker umfassen dabei ein breites Spektrum und weisen innerhalb der neun Studien kaum Übereinstimmungen auf (Tabelle 26). Drei Studien wiesen Zielgrößen auf, die subklinische Manifestationen der Atherosklerose darstellen (Kobayashi et al. 2003, Mune et al. 1999, Nakamura et al. 2003). Kobayashi et al. (2003) und Nakamura et al. (2003) gingen hauptsächlich auf die Veränderungen der Intima-Media-Dicke ein und auf die Viskosität bzw. die Versteifung der Gefäße. Mune et al. (1999) erfassten zum Teil Marker für oxidativen Stress, wie die Konzentration an MDA, aber auch das Fortschreiten der Kalzifizierung der Aorten. Bei der Studienpopulation handelt es sich ausnahmslos um Hämodialysepatienten.

Tabelle 26: Übersicht über die Zielgrößen der Studien mit Vitamin- E-beschichteten Dialysemembranen.

	Bufano 2004	Calo 2004	Clermont 2001	Eiselt 2001	Hara 2004	Kobayasi 2003	Mune 1999	Nakamura 2003	Pertosa 2002	Tarng 2000	Tsuruoka 2002	Usberti 2002
Klinische Zielgrößen												
Myokardinfarkt, Schlaganfall, PAV												
Bestimmung der klassischen Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose												
Cholesterin							x					
Eigenschaften der Blutzellen ¹			x			x						x
Gerinnungsfaktoren ²	x											
Lipoproteine ³					x							
Triglyceride							x					
Messung ihrer Progression												
Gefäßeigenschaften ⁴						x	x	x				
Marker für oxidativen Stress												
DNA-Schädigung ⁵										x		
Entzündungsparameter ⁶		x		x								x
Enzymatische Antioxidantien ⁷									x			
Genexpression von Enzymen ⁸												
Nicht-enzymatische Antioxidantien ⁹				x								
Oxidierbarkeit von Lipiden ¹⁰												x
Oxidierbare Lipide ¹¹				x								x
Oxidierbare Lipoproteine ¹²	x				x		x					
ROS ¹³		x						x	x			
Totaler antioxidativer Status			x	x			x					x

1: Elastaseaktivität in neutrophilen Granulozyten, Dysmorphismus in roten Blutzellen und Erythrozytenverteilungsbreite. 2: von Willebrand Faktor, Thrombomodulin. 3: LDL, HDL. 4: Intima-Media-Dicke, Kalzifizierung der Gefäße, Vasodilatation in der Brachialarterie. 5: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. 6: Aktivierung der Jun N-terminalen Kinase in periphere mononukleare Blutzellen gemessen an deren Phosphorylierung, C-reaktives Protein, Interleukin. 7: Superoxid-Dismutase; Glutathion-Peroxidase. 8: 8-oxoguanine-DNA-Glykosylase, human MutT homologe, NO-Synthase. 9: Vitamin E, Vitamin C, Glutathion, Harnsäure. 10: „lag time“-Peroxalradikalbildung mit dem ROM-Test. 11: Malondialdehyd, 4-Hydroxynonenal. 12: oxidiertes LDL; 13: Hydroperoxid.

DNA = Deoxyribonucleic Acid. HDL = High Density Lipoprotein. LDL = Low Density Lipoprotein. NO = Stickstoffmonoxid. PAV = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. ROM = Reactive Oxygen Metabolites. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies.

4.3.2.2.1.2 Allgemeine Angaben

Fünf Studien wurden in Japan durchgeführt, vier in Italien, eine in Frankreich, eine in Tschechien und eine in Thailand. Die Rekrutierungszeit wurde nur von Tarng et al. (2000) angegeben, die anderen Studien machten darüber keine Angaben.

4.3.2.2.1.3 Studiendesign

Sieben Publikationen sind als RCT beschrieben, die zum Teil (fünf Publikationen: Bufano et al. (2004), Clermont et al. (2001), Eiselt et al. (2001), Pertosa et al. (2002) und Tarng et al. (2000) ein „Cross-Over“-Design aufwiesen. Dieselben Studienteilnehmer werden dabei in zeitlicher Abfolge zunächst der Interventions- und darauf der Kontrollgruppe oder umgekehrt zugewiesen. Insgesamt wurden inklusiv der Studie von Usberti et al. (2002), bei der die Randomisierung unklar beschrieben ist, fünf nicht-randomisierte Interventionsstudien eingeschlossen (Tabelle 27). Tarng et al. (2000) berichten von vier Dialysezentren zur Rekrutierung der Teilnehmer, Calo et al. (2004) und Mune et al. (1999) jeweils von einem. Die drei Studien zur Gefäßveränderung machten keine (Kobayashi et al. 2003) oder wenig Angaben zu den Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Tabelle 28). Die Studien mit oxidativen Stressmarkern dokumentierten bis auf Hara et al. (2004) die Ein- und Ausschlusskriterien. Beim Großteil der Studien beziehen sich die Einschlusskriterien auf das Dialysealter, das bei Tarng et al. (2000) mindestens drei Monate sein sollte, bei Pertosa et al. (2002) mindestens sechs Monate und bei Bufano et al. (2004) und Calo et al. (2004) mindestens ein Jahr. Die Ausschlusskriterien betreffen hauptsächlich Erkrankungen wie Infektionen, Diabetes und Krebserkrankungen und die Einnahme bestimmter Medikamente sowie Rauchgewohnheiten. In den zwölf Studien waren Patienten mit einer Fallzahl von acht

bei Pertosa et al. (2002) bis 110 bei Tarnig et al. (2000) eingeschlossen. Über die Anzahl eligibler Patienten machten nur Tarnig et al. (2000) Angaben (353 eligible Patienten), alle anderen Studien nicht (Tabelle 29, Tabelle 31).

Der Follow-Up-Zeitraum variierte von acht Wochen bei Tarnig et al. (2000) bis zu zwei Jahren bei Mune et al. (1999) (Tabelle 28, Tabelle 30).

Tabelle 27: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenanzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
Kobayashi 2003	Japan (k. A.) / k. A.	RCT	Ila	K. A.	K. A.	Ein Jahr
Mune 1999	Japan (1) / k. A.	RCT	Ila	K. A.	K. A.	Zwei Jahre
Nakamura 2003	Japan (k. A.) / k. A.	Nicht-randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppe	Ila	N. r.	N. r.	Zehn Wo

EN = Evidenzniveau. K. A. = Keine Angabe. N. r. = Nicht relevant. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. Wo = Woche.

Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population, CVD- Status	Ein- / Ausschlusskriterien
Kobayashi 2003	34 (k. A.)	1 IG (17) 1 KG (17)	HD P, k. A.	K. A.
Mune 1999	50 (k. A.)	1 IG (25) 1 KG (25)	HD P, k. A.	A: Keine Diabetiker
Nakamura 2003	30 (k. A.)	2 IG (7; 5) 2 KG (12; 6)	HD P m/o LDL-Apherese, k. A.	E: Nur Kriterien für die LDL-Apherese genannt: blasse, offene Stellen, verschließende Stadien d. Atherosklerose, Versagen konventioneller Medikation

A = Ausschlusskriterien. CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen. E = Einschlusskriterien. HD P = Hämodialysepatienten. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. LDL = Low Density Lipoprotein. P = Patienten.

Tabelle 29: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenanzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
Bufano 2004	Italien (k. A.) / k. A.	RCT mit „Cross-Over“ für Teilstudie	Ila	K. A.	K. A.	Sechs Mo + sechs Mo f. Teilpopulation
Calo 2004	Italien (1) / k. A.	Nicht-randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppe	Ila	K. A.	K. A.	Ein Jahr
Clermont 2001	Frankreich (k. A.) / k. A.	RCT, „Cross-Over“-Design	Ila	K. A.	K. A.	Zwei Mo
Eiselt 2001	Tschechien (k. A.) / k. A.	(Zwei Studien) RCT mit zweimaligem „Cross-Over“	Ila	K. A.	K. A.	Kurzzeitstudie: vier Stunden Langzeitstudie: zwölf Wo
Hara 2004	Japan (k. A.) / k. A.	Nicht-randomisierte Interventionsstudie	Ila	N. r.	N. r.	Zwölf Mo

Fortsetzung Tabelle 29: : In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign I.

Quelle	Land (Zentrenanzahl) / Rekrutierungszeitraum	Studientyp	EN	Verblindung	Concealment	Follow-Up
Pertosa 2002	Italien (k. A.) / k. A.	RCT, „Cross-Over“-Design	Ila	K. A.	K. A.	Sechs Mo
Tarng 2000	Taiwan (4) / Dezember / 1998 bis Mai / 1999	(A) Nicht-randomisierte Interventionsstudie (B) RCT „Cross-Over“-Studie	Ila	K. A.	K. A.	Acht Wo
Tsuruoka 2002	Japan (k. A.) / k. A.	RCT mit aufgedeckter Verteilung u. „Cross-Over“-Design	Ila	Keine	Kein	32 Wo
Usberti 2002	Italien (k. A.) / k. A.	Interventionsstudie Randomisierung unklar	Ila	K. A.	K. A.	Sechs Mo

EN = Evidenzniveau. K. A. = Keine Angabe. Mo = Monat. N. r. = Nicht relevant. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie. Wo = Woche.

Tabelle 30: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population, CVD-Status	Ein- / Ausschlusskriterien
Bufano 2004	32 (k. A.)	1 IG (16) 1 KG (16)	HD P, CVD-Status s. A	E: Dialysealter ≥ 12 und ≤ 45 Mo, Dialyse mit CLS-Membran von mindestens drei Monaten A: Dialysealter > 45 Mo, infektiöse oder akute Infektionserkrankungen, Lambert-Eaton-Syndrom, Vaskulitis, periphere arterielle Ischämie, Angina, MI, Schlaganfall, unkontrollierbarer Bluthochdruck, fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen
Calo 2004	16 (k. A.)	1 IG (8) 1 KG (8)	HD P, k. A.	E: ≥ 1 Jahr Hämodialyse mit konventionellen Dialysatoren A: Nachweis von Entzündungsmarkern (CRP, α 2-Globuline, Monozytenzahl, Leukozytenzahl), klinische entzündungsbedingte Symptome
Clermont 2001	16 (k. A.)	1 IG (10) 1 KG (6)	HD P, k. A.	E: stabile klin. Verfassung, keine fortschreitende zugrunde liegende Erkrankung, keine klin. Vorkommnisse drei Monate vor der Studie, Überwässerung, ischämische od. infektiöse Komplikationen, normale Werte für CRP, Kt / V > 1 A: P, die mit Vit C, E, i.v. Eisen- oder ACE-Hemmer behandelt wurden, Raucher
Eiselt 2001	Kurzzeitstudie: 24 Langzeitstudie: 20 (k. A.)	Kurzzeitstudie: zwei IG (je 6), zwei KG (je 6) Langzeitstudie: Eine IG, eine KG (je 6)	HD P, k. A.	E: P mit chronischer Nierenerkrankung, 3 x/Wo Dialyse

Fortsetzung Tabelle 30: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign II.

Quelle	Anzahl eingeschlossener P (eligible P)	Gruppen (Anzahl der P / Gruppe)	Population, CVD-Status	Ein- / Ausschlusskriterien
Hara 2004	47 (k. A.)	Eine IG (13 oder 5, unklar) Eine KG (39 oder 26, unklar)*	HD P, k. A.	k. A.
Pertosa 2002	8 (k. A.)	Eine IG (4) Eine KG (4)	HD P, k. A.	E: HD \geq 6 Mo A: Diabetiker, Stoffwechselstörungen, Infektionen, Leukopenie, aktive immunologische Prozesse oder Krebs
Tarng 2000	110 (353)	Eine IG (41) Drei KG (24, 25,20) (untersch. Membranen)	HD P, k.A.	E: Klinisch stabile HD P, \geq 20 Jahre > drei Mo unter Dialysebehandlung A: Krebs, Entzündungen oder infektiöse Erkrankungen, Rauchgewohnheit, Vit C- oder E-Einnahme, Einnahme von ACE-Hemmern, Supplementation mit Eisen.
Tsuruoka 2002	10 (k. A.)	Eine IG (k. A.) Eine KG (k. A.)	HD P, k. A.	A: Diabetiker
Usberti 2002	47 (k. A.)	Zwei IG (9) Zwei KG (38)	HD P, k. A.	E: Klinisch stabile HD P A: Diabetiker, Lebererkrankungen, Krebs, immunologische Erkrankungen

** Außerdem zwei nicht relevante Gruppen ohne Intervention.

A = Ausschlusskriterien. ACE = Angiotensin Converting Enzyme. CLS = Zellulosemembran. CRP = C-reaktives Protein. CVD = Kardiovaskuläre Erkrankung. E = Einschlusskriterien. HD P = Hämodialysepatienten. IG = Interventionsgruppe. i. v. = in vitro. K. .A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. MI = Myokardinfarkt. Mo = Monat. Vit = Vitamin. WO = Woche.

4.3.2.2.1.4 Intervention

In acht der Studien wurden die Patienten jeweils einer Interventions- und einer Kontrollgruppe zugewiesen (Bufano et al. 2004, Calo et al. 2004, Clermont et al. 2001, Hara et al. 2004, Pertosa et al. 2002, Tsuruoka et al. 2002, Kobayashi et al. 2003, Mune et al. 1999). Als Intervention fungierte bei allen Studien eine Zellulosemembran mit gebundenem Vitamin E desselben Herstellers (Terumo Corp, Tokyo, Japan). Die Membranen der Kontrollgruppen waren unterschiedlicher Herkunft und Zusammensetzung, aber mit der Interventionsmembran vergleichbar. Nakamura et al. (2003), Usberti et al. (2002) und eine Teilstudie bei Eiselt et al. (2001) teilten die Patienten in jeweils zwei Interventions- und Kontrollgruppen ein. Bei Tarng et al. (2000) waren es eine Interventions- und drei Kontrollgruppen. Bei Hara et al. (2004), Kobayashi et al. (2003) und Mune et al. (1999) wurde für einen bestimmten Zeitraum die Dialyse unter Vitamin E-beschichteter Membran oder die Dialyse mit konventioneller Zellulosemembran oder synthetischer Membran durchgeführt. Alle anderen Studien hatten ein „Cross-Over“-Design bezüglich der Intervention oder Teilstudien mit veränderter Intervention oder Kombinationen mit Medikationen oder anderen Therapien, die im Folgenden kurz dargestellt werden:

Bufano et al. (2004): Wechsel der Zellulosemembran zur Vitamin E-beschichteten Membran für sechs Monate oder Beibehaltung der Zellulosemembran in der Kontrollgruppe; ein Teil der Patienten unter Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran wechselte wieder zu konventioneller Zellulosemembran für weitere sechs Monate.

Calo et al. (2004): Wechsel der Zellulosemembran zur Vitamin E-beschichteten Membran für sechs Monate oder Beibehaltung der Zellulosemembran in der Kontrollgruppe und in der Langzeitstudie mindestens ein Jahr Vitamin E-beschichtete Membran im Vergleich zu Patienten, die mindestens für ein Jahr unter Dialyse mit konventioneller Zellulosemembran standen.

Clermont et al. (2001): Ein Monat Dialyse unter Verwendung einer synthetischen Membran ohne Vitamin E-Beschichtung, danach ein Monat Dialyse unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran und in der Kontrollgruppe die umgekehrte Reihenfolge.

Eiselt et al. (2000): Kurzzeitstudie über eine Dialysesitzung entweder mit Vitamin E-beschichteter Membran oder konventioneller Zellulosemembran jeweils in Kombination mit oder ohne orale Vitamin C-Gaben. Langzeitstudie: Zeitliche Abfolge von Vitamin E-beschichteter Membran, konventioneller Zellulosemembran und wieder Vitamin E-beschichteter Membran.

Nakamura et al. (2003): Wechsel der Zellulosemembran zur Vitamin E-beschichteten Membran für zehn Wochen oder Beibehaltung der Zellulosemembran in der Kontrollgruppe in Kombination mit oder ohne LDL-Apherese.

Tarng et al. (2000) hatte vier Gruppen, die mit unterschiedlichen Dialysemembranen für je drei Monate dialysiert wurden. Gruppe 1: Zellulosemembran, Gruppe 2: Vitamin E-beschichtete Membran, Gruppe 3: Polymethylmetacrylate-Membran, Gruppe 4: Polysulfon-Membran. Die Interventionen sahen wie folgt aus: 34 Patienten der Gruppe 1 wechseln acht Wochen lang in die Gruppen 2, 3 und 4 und elf Patienten der Gruppe 2, zehn Patienten der Gruppe 3 und elf Patienten der Gruppe 4 wechseln acht Wochen lang in die Gruppe 1.

Pertosa et al. (2002): Drei Monate Dialyse unter Verwendung einer synthetischen Membran ohne gebundenes Vitamin E danach drei Monate Dialyse unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran und in der Kontrollgruppe die umgekehrte Reihenfolge.

Tsuruoka et al. (2002): In der Interventionsgruppe vier Wochen Dialyse unter Verwendung einer konventionellen Zellulosemembran ohne Vitamin E-Beschichtung danach zwölf Wochen Dialyse unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran und danach wieder vier Wochen Dialyse unter Verwendung einer konventionellen Zellulosemembran ohne Vitamin E, in der Kontrollgruppe durchgehend Dialyse mit konventioneller Zellulosemembran.

Usberti et al. (2002): Wechsel der Zellulosemembran zur Vitamin E-beschichteten Membran für sechs Monate oder Beibehaltung der konventionellen Membran in der Kontrollgruppe, in Kombination mit erhöhtem oder reduziertem Erythropoetin.

Die Membranen, die vor einer Intervention mit der Vitamin E-beschichteten Membran oder als Kontrollmembran in der Vergleichsgruppe fungierten, sind in Tabelle 31 aufgelistet.

Tabelle 31: In den Studien verwendete Dialysemembranen.

Autor	Vitamin E- Membrane	Vergleichsmembran bzw. vor der Intervention verwendete Membran
Bufano 2004	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Zellulosemembran CL-SU Terumo Co., Ltd., Tokyo
Calo 2004	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Cuprammonium ryon dialyzer ◦ Low-flux polysulphone dialyzer ◦ Cellulose acetate dialyzer
Clermont 2001	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Synthetische Membran: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Synthetic AN69 XT hollow fiber - composed of acrylonitrile and methylsulfonate copolymer
Eiselt 2001	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Zellulosemembran CL-SU Terumo Co., Ltd., Tokyo
Hara 2004	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Eval membrane ◦ Cellulose triacetat Membran ◦ Polymethyl-meta-acrylate-Membran ◦ Polysulfone Membran ◦ Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo
Kobayashi 2003	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Zellulosemembran CL-SU Terumo Co., Ltd., Tokyo
Mune 1999	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Konventionelle Zellulosemembran nicht näher bezeichnet

Fortsetzung Tabelle31: In den Studien verwendete Dialysemembranen.

Autor	Vitamin E- Membrane	Vergleichsmembran bzw. vor der Intervention verwendete Membran
Nakamura 2003	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Cellulose triacetat-Membran ◦ Ethylen vinyl alkohol-Membran ◦ Polysulfon-Membran ◦ Polymethylmethacrylat-Membran
Pertosa 2002	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	Synthetische Membran: <ul style="list-style-type: none"> ◦ CA hollow fiber dialyzer (Celluloseacetat 180; Althin, Milan Italy)
Tarng 2000	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Zellulosemembran CL-SU Terumo Co., Ltd., Tokyo ◦ High-Flux PMMA (Polymethyl-meta-acrylat-Membran group; Toray, Tokyo) ◦ High-Flux-PS (Polysulphone group; Fresenius, Borkenberg)
Tsuruoka 2002	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Zellulosemembran CL-SU ◦ Terumo Co., Ltd., Tokyo
Usberti 2002	Vitamin E-beschichtete Membran CL-EE Terumo Co., Ltd., Tokyo	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Cuprophane ◦ Celluloseacetat ◦ Polyacrylonitrile ◦ Polymethyl-meta-acrylat-Membran ◦ Polysulphone

4.3.2.2.1.5 Begleitmedikation

Die Beschreibung der Begleitmedikation ist sehr unterschiedlich. Teilweise wird sie nicht dokumentiert (Mune et al. 1999, Hara et al. 2004, Pertosa et al. 2002), teilweise wird sie nur wenig beschrieben, wie bei Tarng et al. (2000), die nur die täglich eingenommenen Vitamine erfassten, oder bei Kobayashi et al. (2003), die nur die Therapie mit Eicosapentanoic-Fettsäuren berichten. Vier Studien berichten von der Therapie mit Erythropoetin (Bufano et al. 2004, Calo et al. 2004, Eiselt et al. 2001, Usberti et al. 2002) und vier von einer Therapie mit ACE-Hemmern (Bufano et al. 2004, Calo et al. 2004, Eiselt et al. 2001, Usberti et al. 2002). Bis auf Usberti et al. (2002), die bezüglich der Erythropoetindosis zwischen den Gruppen differenzierten, und Nakamura et al. (2003), die sehr detaillierte Angaben über die Begleitmedikation, auch für die Interventionsgruppen differenziert, machten, dokumentierten alle Autoren, wenn sie Angaben darüber machten, die Begleitmedikation nur für die Gesamtpopulation (Tabelle 32, Tabelle 33).

Tabelle 32: In die Informationssynthese eingeschlossene zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Begleitmedikation (N Intervention / N Placebo) bzw. (alle P)	Zielgrößen
Kobayashi 2003	CLE oder kVM	Eicosapentanoic – Fettsäuren (6 / 7)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: IMT u. Viskosität der Karotiden, %DMR von RBC RDW-SD
Mune 1999	CLE oder kVM	Kein VitE	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: MDA, oxLDL, Plasma Lipid, Vit E, ACI
Nakamura 2003	CLE CLE + LDL-Apherese kVM kVM + LDL-Apherese	Kein Vit E Blutdrucksenker (20) Prostaglandine (alle P) Statine (alle P) Eicosapentanoic – Fettsäuren (16)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: IMT, Versteifung der Arterien gem. an der Geschwindigkeit des arteriellen Pulses (PWV), CRP, Interleukin (IL)-6

ACI = Aortenkalzifizierungsindex. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. CRP = C-reaktives Protein. DMR = Dysmorphismus roter Blutkörperchen. IMT = Intima Media Dicke. KVM = Konventionelle Vergleichsmembran. MDA = Malondialdehyd. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. oxLDL = Oxidiertes Low Density Lipoprotein. P = Patienten. PWV = Pulswellengeschwindigkeit. RBC = Rote Blutzellen. RDW-SD = Erythrozytenverteilungsbreite (Standardabweichung).

Tabelle 33: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Intervention, Begleitmedikamentation und Zielgrößen.

Quelle	Intervention	Komedikation (N IG /N KG) od. (GG) od. Werte	Zielgrößen
Bufano 2004	CLE oder kVM	Heparin (k. A.) ACE-Hemmer (k. A.) Kalziumkanalblocker (k. A.) Kalzitrol (k. A.) 0,25 bis 0,50 mcg/Tag Erythropoetin (k. A.) 4000 bis 10000 U/Wo	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Konzentrationen im Plasma von Chol, oxLDL-Ab, vWf, Thrombomodulin, Vit E
Calo 2004	CLE oder kVM	ACE-Hemmer (k. A.) Kalziumkanalblocker(k. A.) Alphablocker (k. A.) Erythropoetin (k. A.) (8000 U/Wo)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Spot Plasma-Level von HPO, Genexpression von p22phox mRNA, Hämoxygenase, AOC
Clermont 2001	CLE oder kVM	Zyklische Diuretika (7) Betablocker (3) Kalziumkanalblocker (2) ACE-Hemmer (2) Alphablocker (1)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Vit C-Konzentration, Elastaseaktivität, AFR / Vitamin C-Verhältnis
Eiselt 2001	K-Studie: CLE mit od. ohne Vit C oder kVM mit od. ohne Vit C L-Studie: zeitl. Abfolge von CLE, kVM, CLE	Erythropoetin (K-Studie: 3000 U/Wo/ L-Studie: 2400U/Wo) Vit C (K-Studie: 50 mg/T L-Studie: 45 mg/T)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Vit C-Konzentration, TBARS, AOC, Konzentrationen von Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase
Hara 2004	Nur kVM oder Wechsel von kVM zu CLE	K. A.	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: oxidiertes LDL im Verhältnis zu LDL im Serum
Pertosa 2002	CLE oder kVM, dann Wechsel; kVM oder CLE, dann Wechsel	K. A.	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: Aktivierung der JNK in PBMC, Konzentrationen des C5b-9, Aktivierung von PBMCs anhand Genexpression der NO Synthase (iNOS) durch in situ Hybridisierung
Tarng 2000	CLE oder Drei versch. kVM	Vit C (mg/Tag) 135 / 13, 128, 133 Vit E (mg/Tag) 5,6 / 6,0 5,5, 5,7	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: 8-OHdG, ROS-Produktion (HPO und Sauerstoffradikal nach Stimulation mit Phorbol-12-Myristate-13-Acetat (PMA), Vit E
Tsuruoka 2002	Untersch. zeitl. Abfolge von CLE u. kVM	Blutdrucksenker (7) Kalziumcarbonat (7)	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: WBC, PMN, Aktivität der PMN gem. an der Superoxidanionproduktion, Cholesterin, oxidiertes LDL, MDA
Usberti 2002	CLE + EPO niedrig, CLE + EPO hoch kVM + EPO niedrig kVM + EPO hoch	Erythropoetin (U/kg/Wo) 56; 119/ 51; 129 ACE-Hemmer k. A. Phosphatbinder k. A. Vit D k. A.	Prim.: Keine Fallzahlplanung Sek.: 51Cr T/2, MDA-4HNE, Oxidierbarkeit der Lipide (ROM-Test), TAS, Vit E, Thiole

8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. 51Cr T/2 = Halbwertsüberlebenszeit der roten Blutzellen. AFR = Ascorbyl Free Radical. C5b-9 = Terminaler Komplementkomplex. AOC = Antioxidative Kapazität. CLE = Zellulosemembran mit gebundenem Vitamin E. EPO = Erythropoetin. GG = Gesamte Studienpopulation. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. HPO = Hydroperoxid. IG = Interventionsgruppe. INOS = Induzierbare NO-Synthase. JNK = Jun N-terminalen Kinase. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. K-Studie = Kurzzeitstudie. KVM = Konventionelle (synthetische oder Zellulose-) Vergleichsmembran ohne gebundenes Vitamin E. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. L-Studie = Langzeitstudie. MDA-4HNE = Malondialdehyd und 4-Hydroxynonenal. N = Anzahl eingeschlossener Patienten. NO = Stickstoffmonoxid. oxLDL-AB = Autoantikörper gegen oxidiertes LDL. PMA = Phorbol-12-Myristate-13-Acetat. PBMC = Periphere mononukleare Blutzellen. PMN = Polymorphonukleare Leukozyten. Prim. = Primär. ROM = Reactive Oxygen Molecules. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies. Sek. = Sekundär. TAS = Totaler antioxidativer Status. U = Unit. WBC = Weiße Blutzellen.

4.3.2.2.1.6 Patientencharakteristika

In allen Studien variiert der Anteil weiblicher Patienten zwischen 25 % (Interventionsgruppe bei Nakamura et al. 2003) und 75 % (Kontrollgruppe bei Tarnig et al. 2000). Die Mittelwerte des Alters der Studienteilnehmer variieren von 43,4 Jahren bei Pertosa et al. (2002) bis 66,7 Jahren bei Tarnig et al. (2000). Calo et al. (2004), Pertosa et al. (2002) und Usberti et al. (2002) geben für das Alter Spannweiten an, wobei das Minimum bei 20 Jahren und das Maximum bei 78 Jahren lag. Die Mittelwerte des Dialysealters sind bis auf die Publikation von Calo et al. (2004) angegeben; bei Usberti et al. (2002) findet sich nur die Spannweite (12 bis 228 Monate). Die Mittelwerte reichen von 26 Monaten (3. Kontrollgruppe von Tarnig et al. (2000) bis zu 158 Monaten (Hara et al. 2004) (Tabelle 34, Tabelle 35).

Tabelle 34: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-gebundenen Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW + SD) od. (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW od. Spannweite) bzw. GG (MW od. Spannweite)	HD-alter (MW ± SD in Mo) od. (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG / N KG) bzw. (GG)
Kobayashi 2003	44,1% F / 62 ± 12	Cholesterin (mg/dl) 150 / 153 Blutdruck (mm Hg) 110 / 112 BMI 21,2 / 21,7 HDL (mg/dl) 45 / 44 Kt / V 1,31 / 1,28	53 ± 31/ 53 ± 32	Glomerulonephritis (26) Diabetes (8)
Mune 1999	IG: 56 % F / 57 ± 8 KG: 56% F / 58±10	K. A.	84 ± 55 / 88 ± 65	K. A.
Nakamura 2003	IG: 25 % F / 54 ± 5 KG: 33 % F / 54,5 ± 5	Blutdruck (mm HG) sys.: 132; 142 / 136; 138 dia.: 74; 82 / 76; 80 Cholesterin (mg/dl): 264; 270 / 275; 272 Kt / V: K. A.	40 ± 10	Diabetes (15) Glomerulonephritis (5), Polyzys. Nierenerkr. (3) Nephrosklerosis (3) Unklare Diagnose (4)

BMI = Body Mass Index. dia. = Diastolisch. GG = Gesamte Studienpopulation. F = Frauen. HDL = High Density Lipoprotein. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. K. A. = Keine Angabe. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. Mo = Monat. N = Anzahl der eingeschlossenen Patienten. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung. sys. = Systolisch.

Tabelle 35: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW + SD) od. (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW od. Spannweite) bzw. GG (MW od. Spannweite)	HD-alter (MW ± SD in Mo) od. (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG / N KG) od. (GG)
Bufano 2004	K. A. / 58,3 ± 7,0	Cholesterin (mmol/l) 5,62 / 5,58 LDL-c (mmol/l) 4,87 / 4,39 HDL-c (mmol/l) 1,10 / 1,19 Vitamin E (µg/mg Chol) 4,69 / 4,4 Ox LDL-Ab (mU/ml) 466,8 / 472,1 vWF (%) 98,6 / 101,1 TM (ng/ml) 204,6 / 198,5	30,1 ± 10,0 (GG)	Glomerulonephritis (10), Interstitielle Nephritis (10), Polyzystische Nierenerkrankung (8) Chron. Pyelonephritis (8), Unspezifische Nephropathie (2) Unklare Diagnose (4)
Calo 2004	K-Studie: nur IG: 20 % F / 55 bis 75 L-Studie: IG: 37,5 % F / 48 bis 65 KG: 37,5 % F / 50 bis 67 (alle kein MW)	Blutdruck (mm Hg) 135 / 85 bis 150 / 90 (kein MW) Kt / V 1,3 bis 1,7 (kein MW)	K. A.	K. A.

Fortsetzung Tabelle 35: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Patientencharakteristika.

Quelle	Geschlecht / Alter in Jahren (MW + SD) od. (Spannweite)	Gemessene Patientenparameter IG / KG (MW od. Spannweite) bzw. GG (MW od. Spannweite)	HD-alter (MW ± SD in Mo) od. (Spannweite)	Diagnosen der Niereninsuffizienz (N IG / N KG) od. (GG)
Clermont 2001	45,5 % F / 61,6 ± 4,0	Herzschlagfrequenz (beats/min) 76 ± 4 / 78 ± 3 Blutdruck (mm HG) sys. 136 ± 5 / 135 ± 5; dia. 72 ± 3 / 73 ± 3 Dialysegewichtsverlust (kg) 2,2 ± 0,2 / 2,2 ± 0,2 Hb (g/dl) 10,7 ± 0,3 / 11,0 ± 0,3 Albuminurie (g/l) 38,9 ± 1,2 / 40,1 ± 1,4	40 ± K. A. (GG)	IgA Nephropathie (3), Nephrosklerose (3), Pozzystische Nierenerkrankungen (3), Interstitielle Nephritis (2), Diabetes (3), Alports Syndrom (1) Unklare Diagnose (1)
Eiselt 2001	K-Studie: 41,7 % F / 66 ± K.A. L-Studie: 50 % F / 64 ± K. A.	Anurie (N) k7 / l6 Harn und Kreatinin-Clearance (ml/s) k0,07 / l0,04 Hb (g/l) k105 / l107	41 (8-153) (GG)	Pyelonephritis (k10 / l12) Diabetes (k9 / l3) Pozzyst. Nierenerkr. (k3 / l2) Glomerulonephritis (k1 / l2) Alports Syndrom (k1 / l0) Nephrosklerose (k0 / l1) (Je K- / L-studie)
Hara 2004	47,8 % F / 66 ± 13	Kreatinin (mg/dl) 2,4 (alle P) (Je K- / L-Studie)	158,0 ± 85,4 (GG)	Glomerulonephritis (11) Diab. Nephropathie (1) Polyzyst. Nierenerkr. (1)
Pertosa 2002	50 % F / 43,2 ± K. A. (20 bis 65)	Harnstoff im Serum (preHD und postHD): keine Werte Gewichtsverlust während der Dialysesitzung: keine Werte	24,2 ± K. A. (12 bis 55) (GG)	Glomerulonephritis (4) Interstitielle Nephritis (2) Zystische Erkr. (2)
Tarng 2000	58,5 % F / 60 ± 16 (IG) 75,0 % F / 59 ± 15 (KG1) 55,0 % F / 61 ± 14 (KG2) 66,7 % F / 60 ± 15 (KG3)	8-OHdG (10 ⁶ dG) 16,8 / 30,4, 20,0, 18,6 Vitamin E (mg/l) 24,7 / 12,2, 21,5, 25,3 Eisen im Serum (µg/dl) 63 / 87, 64, 73 TSAT(%) 36 / 42, 35, 41	IG: 32 ± 25 KG: 1: 34 ± 21 2: 29 ± 18 3: 26 ± 20	Diabetes (29) Glomerulonephritis (28) Interstitielle Nephritis (12) Hypertonie (13) Systemischer Lupus (8) Unklare Diagnose (20)
Tsuruoka 2002	60% F / 55±6	Serum Harnstoff (mg/dl) 77±8 Kreatinin (mg/dl) 8,3±1,2. Hämatokrit 31,9%±2,5% CRP k. erh. Werte für eine Entzündung, aber k. Nachweis Kt/V 1,29 (CLE) / 1,34 (kVM)	114,0 ±34,8 (GG)	Glomerulonephritis (9) polyzyst. Nierenerkr. (1)
Usberti 2002	44,7% F / (24 bis 78)	Cholesterin (mg/dl) 196; 193 / 181; 187 51 CrT/2 (d) fehlt; 29,8 / 23,6; 24,3 Eisen im Serum (µg/dl) 58,0; 53,7 / 59,8; 56,4 Kt / V 1,31; 1,32 / 1,32; 1,34	(12 bis 228) (GG)	Glomerulonephritis (19) Interstitielle Nephritis (11) Polyzyst. Nierenerkr. (5) Nephrosklerosis (7) Unklare Gründe (5)

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. 51Cr T/2 = Halbwertsüberlebenszeit der roten Blutzellen. F = Frauen. GG = Gesamte Studienpopulation. Hb = Hämoglobin. HD = Hämodialyse. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. IG = Interventionsgruppe. IgA = Antikörper. K.A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. kVM = Konventionelle (synthetische oder Zellulose-) Vergleichsmembran ohne gebundenes Vitamin E. K-Studie = Kurzzeitstudie. L-Studie = Langzeitstudie. LDL = Low Density Lipoprotein. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. Mo = Monat. MW = Mittelwert. N = Anzahl eingeschlossener Patienten. oxLDL-AB = Autoantikörper gegen oxidiertes LDL. postHD = Nach der Dialysesitzung. preHD = Vor der Dialysesitzung. SD = Standardabweichung. TM = Thrombomodulin. TSAT = Transferrinsättigung. vWF = von Willebrand Faktor.

Bis auf die Studien von Calo et al. (2004) und von Mune et al. (1999) sind bei allen Publikationen die Diagnosen, die zur Niereninsuffizienz führten, angeführt. Glomerulonephritis stellt dabei die häufigste Diagnose dar, gefolgt von Diabetes, polyzystischer Nierenerkrankung und interstitieller Nephritis (siehe Tabelle 34 und Tabelle 35). Die Parameter, die von den Studienteilnehmern erhoben wurden,

unterscheiden sich von Studie zu Studie sehr. Kobayashi et al. (2003), Nakamura et al. (2003), Bufano et al. (2004) und Clermont et al. (2001) erfassten eher Parameter, die für eine Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen Risikofaktoren darstellen können, während Eiselt et al. (2001), Hara et al. (2004) Pertosa et al. (2002) und Tsuruoka et al. (2002) eher Parameter wählten, die die Dialysequalität beschreiben. Bei vier Publikationen wurde der Blutdruck erfasst (Calo et al. 2004, Clermont et al. 2001, Kobayashi et al. 2003 und Nakamura et al. 2003), bei vier die Konzentrationen an Cholesterin (Bufano et al. 2004 Usberti et al. 2002, Kobayashi et al. 2003, Nakamura et al. 2003).

4.3.2.2.2 Studienqualität

Die Bewertung der Studienqualität wurde anhand der Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) durchgeführt. Es werden zwölf Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran nach folgenden Punkten bewertet: Auswahl der Studienteilnehmer, Zuordnung und Studienteilnahme, Intervention und Studienadministration, Zielgrößenerfassung, „dropouts“ und statistische Analyse.

4.3.2.2.2.1 Auswahl der Studienteilnehmer

Die drei Studien mit Zielgrößen der Gefäßveränderung wiesen keine (Kobayashi et al. 2003) oder unvollständig definierte Einschlusskriterien auf. So schlossen Mune et al. (1999) nur Diabetiker aus der Studie aus und Nakamura et al. (2003) bezogen die Kriterien nur auf Patienten mit LDL-Apherese. Auch bei den Studien mit Zielgröße oxidative Stressmarker vernachlässigten zwei Autoren die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien (Eiselt et al. 2001, Hara et al. 2004). Die Ein- und Ausschlusskriterien der übrigen Studien wurden alle vor Beginn der Studie definiert. Nähere Angaben, wie die Überprüfung des Erfülltseins der Einschlusskriterien durchgeführt wurde, fehlen. Eine Erfassung von kardiovaskulären Vorerkrankungen wird in keiner Studie berichtet. Ob die Studienpopulationen jeweils repräsentativ für Hämodialysepatienten im klinischen Alltag sind, lässt sich nicht abschätzen, da nur bei Tarnig et al. (2000) Angaben über das Verhältnis eligibler Patienten zu den schließlich randomisierten Patienten gemacht wurden. Da es sich überwiegend um Studien an einzelnen Zentren handelt, wobei hierzu aber ebenfalls häufig keine Angaben gemacht werden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine selektierte Auswahl von Hämodialysepatienten handelt.

4.3.2.2.2.2 Zuordnung und Studienteilnahme

Zu den meisten der Studien, die von den Autoren als RCT bezeichnet wurden, fehlt eine Darstellung der Art der Randomisierung. So kann nicht beurteilt werden, ob es sich um ein zufälliges Auswahlverfahren und eine für die rekrutierenden Ärzte verdeckte Zuweisung auf die Studiengruppen (Concealment) handelt. Deshalb werden alle Studien, bei denen sowohl eine Beschreibung des Randomisierungsverfahrens als auch des Concealments fehlten, in der Evidenzhierarchie von I „randomisierte Studie mit verdeckter Allokation“ auf das Evidenzniveau IIa „experimentelle Studie ohne Randomisierung“ abgewertet (Tabelle 27 und Tabelle 29). Angaben zum Randomisierungsverfahren machte nur Eiselt et al. (2001). Mune et al. (1999) beschreiben ein „matching“ nach Alter und Geschlecht und Bufano et al. (2004) beschreiben ein „matching“ nach Alter, Geschlecht, Komorbidität, ursächlicher Grunderkrankung, Rauchstatus und Dialysealter. Angaben zu einem Concealment fehlten in allen Studien. Von einer Verblindung der Patienten wird nur von Pertosa et al. (2002) berichtet und über eine verblindete Zielgrößenerfassung machte keine der Studien Angaben. Es muss also davon ausgegangen werden, dass es sich um unverblindete Studien handelte.

Die nicht-randomisierten Interventionsstudien machten keine Angaben über die Zuteilungskriterien der Behandlungsgruppen.

Bufano et al. (2004), Nakamura et al. (2003), Pertosa et al. (2002), Usberti et al. (2002), Kobayashi et al. (2003), Clermont et al. (2001) und Tsuruoka et al. (2002) führten vor Beginn der Studie einen Vergleich der Patientencharakteristika durch und stellten eine Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen fest. Mune et al. (1999) machten keine klare Angaben über eine Vergleichbarkeit, Hara et al. (2004) gar keine. Die anderen Autoren stellten teilweise Unterschiede fest oder stellen nur auszugsweise Vergleiche an. Eiselt et al. (2001) geben eine Übereinstimmung für die Konzentrationen an Thiobarbituratsäure reaktiven Substanzen und Vitamin C an, Tarnig et al. (2000) für Alter, Geschlecht und Dialysealter und Unterschiede für Vitamin E, Eisen und 8-OHdG-Konzentrationen. Calo et al. (2004) verglichen nur Alter und Geschlecht, die in beiden Gruppen vergleichbar waren.

4.3.2.2.2.3 Intervention und Studienadministration

Bei allen Studien wird in der Interventionsgruppe die gleiche Vitamin E-Membran verwendet, so sind die Studien untereinander diesbezüglich gut vergleichbar. Als Kontrollmembranen wurden hingegen Membranen unterschiedlicher Art verwendet (Tabelle 31), deren Biokompatibilität jedoch mit der Vitamin E-beschichteten Membran vergleichbar ist (Alonso et al. 2005). Teilweise verwendeten Studienteilnehmer bei Usberti et al. (2002) vor der Umstellung auf die Vitamin E-beschichtete Membran eine Cuprophanmembran, deren Vergleichbarkeit bezüglich der Biokompatibilität umstritten ist. Deswegen ist es fraglich, ob hier die Ergebnisse der Interventionsgruppe allein auf die Vitamin E-Beschichtung zurückzuführen ist, da die Biokompatibilität in der Kontrollgruppe schlechter ist. Die Durchführung der Hämodialyse und die Probenentnahme und -aufbereitung zur Messung der jeweiligen Zielgröße waren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in allen Studien vergleichbar.

Ein Vergleich der Komedikation zwischen den Studien ist dagegen unpraktikabel, da zwar manche Studien ähnliche Therapien beschreiben, allerdings ist die Kombination der Medikamente in jeder Studie anders. Es kann auch nicht davon ausgegangen werden, dass in jeder Studie die Begleitmedikation vollständig berichtet wurde. Eine Beurteilung der Rekrutierungsart in mehreren Zentren erübrigt sich, da nur eine Studie (Targn et al. 2000) von mehreren Zentren berichtet, die Art der Behandlung dort aber nicht weiter aufführt.

4.3.2.2.2.4 Outcomemessung

Keiner der Autoren, die einen Effekt einer Vitamin E-beschichteten Membran nachzuweisen versuchten, haben dafür klinische Endpunkte gewählt. Die Zielgrößen beschränken sich auf Prozesse der Gefäßveränderung, die subklinische Aspekte der Atherosklerose beschreiben, und auf eine Reduzierung des oxidativen Stresses, dem Hämodialysepatienten in verstärktem Maß ausgesetzt sind, und wo es Hinweise gibt, dass er an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt ist. Das Kriterium Patientenähe erfüllen diese Zielgrößen allerdings nicht. Eine verblindete Outcomemessung wurde von keiner Publikation berichtet.

In den Studien mit gefäßverändernden Zielgrößen wurde die Messung der Intima-Media-Dicke (Kobayashi et al. 2003, Nakamura et al. 2003) mittels Ultraschall in Interventions- und Kontrollgruppe nach dem gleichen Verfahren mit demselben Ultraschallgerät durchgeführt. Auch Mune et al. (1999) berichten nur, dass die Aortenkalzifizierung mittels Computertomografie gemessen wurde. Das Verfahren der Tomografie und wie der Kalziumscore bestimmt wurde, ist nicht angegeben.

Die Messung der Studien mit oxidativen Stressmarkern als Zielgröße war vielfältig. Da reaktive Sauerstoffspezies eine Vielzahl an Reaktionen hervorrufen, die neben relativ instabilen Zwischenprodukten auch relativ stabile Zwischenprodukte bilden, gibt es dementsprechend auch eine Vielzahl an möglichen Erfassungen von oxidativem Stress. Die Studien, die einen oxidativen Stressmarker erfasst haben, bedienten sich dabei größtenteils der gängigen Marker. Darunter fallen die Messung relativ instabiler Produkte wie Hydroperoxide und die Produktion von Superoxidanion (Calo et al. 2004, Targn et al. 2000, Tsuruoka et al. 2002), oxidierte Lipide und Lipoproteine oder die Oxidierbarkeit derselben (Bufano et al. 2004, Hara et al. 2004, Tsuruoka et al. 2002, Usberti et al. 2002), die enzymatische Aktivität, die durch erhöhten oxidativen Stress ebenfalls erhöht ist (Clermont et al. 2001, Eiselt et al. 2001) und die DNA-Schädigung durch die erfassbare Modifizierung der Guaninbase (Targn et al. 2000). Daneben wurden aber auch Marker für oxidativen Stress gewählt, die weniger bekannt sind, wie die Aktivierung der Jun N-terminalen Kinase in peripheren mononuklearen Blutzellen und die Konzentrationen des C5b-9 (terminaler Komplementkomplex) (Pertosa et al. 2002), die Aktivität der polymorphonuklearer Leukozyten (Tsuruoka et al. 2002) und die Halbwertsüberlebenszeiten der roten Blutzellen (Usberti et al. 2002). Die angewandten Methoden waren bis auf eine Ausnahme durchwegs anerkannt und gebräuchlich und soweit beurteilbar auch valide. Die Ausnahme bildet die Erfassung des MDA mittels thiobarbitursäurereaktiver Äquivalente ohne HPLC, Gaschromatographie oder Massenspektroskopie, bei der Artefakte auftreten können und die zu unspezifisch ist (Massy et al. 2002).

Im Folgenden wird ein detaillierter Überblick über die Messmethoden von Biomarkern für oxidativen Stress in allen Studien zur oralen Supplementation und zu Vitamin E-beschichteten Hämodialysmembranen gegeben

Detaillierte Beschreibung über die Messmethoden von Biomarkern für oxidativen Stress in allen Studien zur oralen Supplementation und zu Vitamin E-beschichteten Hämodialysemembranen

Die Messung der intermediären Zielgrößen weist in den bewerteten Studien eine starke Variabilität auf (Tabelle 36). Zum einen ist die Variabilität durch die Messung unterschiedlicher Biomarker wie der Endprodukte der Lipidperoxidation, durch ROS geschädigter DNA, der Oxidation von Proteinen und der Erfassung des antioxidativen Status mittels Vitamin E, C Konzentrationen oder SOD und Gluthation Peroxidase bedingt, auf der anderen Seite gibt es zur Messung derselben Zielgrößen unterschiedliche Messmethoden.

Tabelle 36: Gesamtüberblick der verwendeten Messmethoden von Biomarkern in allen Studien.

Referenz	Biomarker	Messmethode
Chao 2002	MDA und 4-HNE im Blutplasma	Nach Reaktion mit einem Chromogen spektrophotometrisch bei 586 nm (Calbiochem) Spektrophotometrisch bei 400 nm (Calbiochem)
	Reduziertes Glutathion in Erythrozyten TAS	Fähigkeit der Antioxidantien gemessen an der Oxidation von ABTS [®] (2,2'-azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate]) zu ABTS ^{®•+} (Absorbtionspektrum 600 nm)
Khajehdehi 2000	Vitamin C Vitamin E Cholesterin HDL-c	HPLC HPLC Im EDTA-Plasma enzymatisch (CHOD-PAD) Im Plasma-Überstand nach Ausfällung mit Dextransulfat
	LDL-c Triglyceride Triglyceride / HDL-c	Berechnet aus totaler Lipidkonzentration Enzymatisch kolorimetrisch (GOP-PAD) berechnet mit Friedewalds Gleichung
Roob 2000	Cholesterin Gesamtperoxid	Im EDTA-Plasma enzymatisch (CHOD-PAD) Peroxidase-Aktivitäts-Assay (POX ACT) (Absorbtionspektrum 600 nm)
	MDA Vitamin E 8-OhdG-Level Genexpression v. hOGG1 u. hMTH1 in peripheren Lymphozyten	MDA-TBA-Derivat mittels HPLC Im EDTA-Plasma HPLC In Lymphozyten mittels HPLC RT-PCR
Williams 2001	Cholesterin HDL „Lag Time“ der Lipoproteinoxidation LDL Vasodilatation	Enzymatisch Im Plasma-Überstand nach Ausfällung mit Dextransulfat Isoliertes LDL, das Cu ²⁺ ausgesetzt wurde Berechnet mittels Friedewald's Formula Ultraschall
Bufano 2004	Cholesterin oxLDL-Ab Vitamin E vWF, Thrombomodulin	Keine Angaben Enzymimmunoassay (oLab-ELISA) HPLC im Plasma mittels immuno-enzymatischer Analyse (Asserachrom ELISA kit)
	Calo 2004	ELISA (Messung der Derivierung der Reduktion von Cu ⁺⁺ zu Cu ⁺) PCR
Clermont 2001	AOC Genexpression von p22phox mRNA Hämoxigenase Spot Plasma-Level von HPO AFR	PCR PCR Spektrophotometrisch Elektronenspinresonanz
	Elastaseaktivität Vitamin C	Chromogener Assay HPLC (fluorimetrische Detektion)

Fortsetzung Tabelle 36: : Gesamtüberblick der verwendeten Messmethoden von Biomarkern in allen Studien.

Referenz	Biomarker	Messmethode
Eiselt 2001	AOC	Kit von Randox Laboratories (keine näheren Angaben)
	Glutathion	Bioxytech GSH-400 Kit (keine näheren Angaben)
	Glutathion Peroxidase	Kit von Randox Laboratories (keine näheren Angaben)
	Superoxid Dismutase	Kit von Randox Laboratories (keine näheren Angaben)
	TBARS	HPLC nach Methodik von Jentzsch et al. 1996, unter Zugabe von butyliertem Hydroxytoluen und unter Ausschluss von Sauerstoff
	Vitamin C	Kolorimetrisch mit L-Ascorbinsäure-Kit (Boehringer Mannheim)
Hara 2004	Oxidiertes LDL	ELISA, Verwendung von Antikörpern gegen oxidiertes Phosphatidylcholin
Kobayashi 2003	%DMR von RBC	Elektronenmikroskop
	IMT	Ultraschall
	RDW-SD	Keine Angabe
Mune 1999	Viskosität der Karotiden	Kegel-Platte-Viskosimeter
	ACI	Computertomographie
	MDA	TBA-Methode (keine näheren Angaben)
	oxLDL	ELISA
Nakamura 2003	Vitamin E	Keine Angaben
	CRP	ELISA
	IMT	Hochauflösender B-Mode Ultraschall
Pertosa 2002	Interleukin (IL)-6	ELISA (Quantikine human IL-6 immunoassay)
	PWV, ABI	Pulsdruck Analysator
	Aktivierung der JNK in PBMC	Western Plot
	C5b-9	Doppel-Sandwich-ELISA (unter Verwendung spezifischer Antikörper für den terminalen Komplementkomplex)
Tarnig 2000	Genexpression der NO-Synthase (iNOS) durch in situ Hybridisierung	quantifiziert durch ein morphometrisches Analysesystem
	8-OHdG-Level	In Lymphozyten mittels HPLC
	Intrazelluläre Produktion von ROS	Fluoreszenz-spektrophotometrisch mittels Fluoreszenzspektrometer in mononukleären Leukozyten bei 525 nm und mit intrazellulärem Farbstoff 2.7.-Dichlorofluoresceindiacetat (DCF-DA)
		HPLC
Tsuruoka 2002	Vitamin E	Gelelektrophorese mit enzymatischer Färbemethode
	Cholesterin	Erfassung der TBARS-Konzentration
	MDA	Sandwich ELISA
	Oxidiertes LDL	Erfasst durch die von Superoxidanion verhin-derbare Reduktion des Zytochrom-c
	PMN-Aktivität (gemessen an der Superoxidanion-Produktion)	Erfasst per elektronischem Zählgerät (Coulter Counter STKS)
	WBC	

Fortsetzung Tabelle 36: : Gesamtüberblick der verwendeten Messmethoden von Biomarkern in allen Studien.

Referenz	Biomarker	Messmethode
Usberti 2002	Entstehung von Peroxylradikalen	ROM-Test; die Entstehung des roten radikalischen Kations DEPPD+ wird photometrisch gemessen, es entsteht durch Reaktion mit Peroxylradikalen mit DEPPD. Detektion bei 505 nm
	MDA-4HNE	Nach Reaktion mit einem Chromogen spektrophotometrisch bei 586 nm
	TAS	Randox Kit: Fähigkeit der Antioxidantien gemessen an der Oxidation von ABTS® (2,2'-azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate]) zu ABTS®•+ (Absorptionspektrum 600 nm)
	Thiole	Spektrophotometrisch basierend auf der kolorimetrischen Reaktion der Sulfhydryde mit dem Reagens Chloro-1,4-dinitrobenzene
	Vitamin E Intrazelluläre Produktion von ROS	HPLC Fluoreszenzspektrophotometrisch mittels Fluoreszenzspektrometer in mononukleären Leukozyten bei 525 nm und mit intrazellulärem Farbstoff 2.7.-Dichlorofluorescein-diacetat (DCF-DA)

51Cr T/2 = Halbwertsüberlebenszeit der roten Blutzellen. ABI = Ankle Brachial Index. ACI = Aortenkalzifizierungsindex. AFR = Ascorbyl Free Radical. AOC = Antioxidative Kapazität. C5b-9 = Terminaler Komplementkomplex. DEPPD = N, N-Diethyl-p-Phenyl-Diamin. CHOD-PAD = Enzymatische Methode zur Cholesterin- und Cholesterinesterbestimmung. DMR = Dysmorphismus roter Blutkörperchen. EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure. ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay. HDL = High Density Lipoprotein. HPLC = High Pressure Liquid Chromatography. HPO = Hydroperoxide. IMT = Intima-Media-Dicke. iNOS = Induzierbare NO-Synthase. JNK = Jun N-terminale Kinase. LDL = Low Density Lipoprotein. 4 = Malondialdehyd. MDA-4HNE = Malondialdehyd und 4-Hydroxynonenal. NO = Stickstoffmonoxid. PBMC = Periphere mononukleare Blutzellen. PCR = Polymerase Chain Reaction. RBC = Rote Blutzellen. RDW-SD = Erythrozytenverteilungsbreite (Standardabweichung). ROM = Reactive Oxygen Molecules. RT-PCR = Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction. TAS = Totaler antioxidativer Status. TBARS = Thiobarbituric Acid Reactive Substances.

So wird das Endprodukt der Lipidperoxidation MDA nach Reaktion mit TBA entweder spektrophotometrisch erfasst (Chao et al. 2002, Usberti et al. 2002) oder durch HPLC (Eiselt et al. 2001, Roob et al. 2000), siehe Tabelle 37. Eiselt et al. (2001) wenden zur Reaktion von MDA mit TBA eine Methode an, die die fälschliche Erfassung anderer oxidativer Reaktionsprodukte weitgehend ausschließen soll, während Roob et al. (2000) zum präanalytischen Vorgehen kein Angaben machen. Mune et al. (1999) machen zur Messmethodik der TBARS keine Angaben.

Tabelle 37: Verschiedenartigkeit der Messmethoden von Biomarkern am Beispiel von MDA.

Referenz	Biomarker	Messmethode
Chao 2002	MDA und 4-HNE im Blutplasma	Nach Reaktion mit einem Chromogen spektrophotometrisch bei 586 nm (Calbiochem)
Roob 2000	MDA	MDA-TBA-Derivat mittels HPLC
Eiselt 2001	TBARS	HPLC nach Methodik von Jentzsch et a. 1996, unter Zugabe von butyliertem Hydroxytoluen und unter Ausschluss von Sauerstoff
Mune 1999	MDA	TBA-Methode (keine näheren Angaben)
Tsuruoka 2002	MDA	Erfassung der TBARS-Konzentration
Usberti 2002	MDA-4HNE	Nach Reaktion mit einem Chromogen spektrophotometrisch bei 586 nm

4-HNE =4-(hydroxy-2(E)-nonenal. HPLC = High Pressure Liquid Chromatography. MDA = Malondialdehyd. TBA = Thiobarbitursäure. TBARS = Thiobarbituric Acid Reactive Substances.

Die Konzentrationen an Vitamin E und Vitamin C wurden bis auf Eiselt et al. (2001) (kolorimetrische Messung) durchgehend mittels HPLC ermittelt, Cholesterin zumeist enzymatisch, nur Bufano et al. (2004) machte zur Messmethode des Cholesterins keine Angabe. Die Erfassung des TAS ist bei Chao et al. (2002) und bei Usberti et al. (2002) vergleichbar, Eiselt et al. (2001) verwendeten eine andere Methode (siehe Tabelle 39). Alle anderen Biomarker sind zu unterschiedlich, um sie im Gesamten zu vergleichen. Zur Übersicht der Meßmethoden siehe Tabelle 39.

4.3.2.2.2.5 Dropouts

Kobayashi et al. (2003), Hara et al. (2004), Calo et al. (2004), Bufano et al. (2004) und Usberti et al. (2002) machen über Fälle von Dropouts keine Angaben. Bei Usberti et al. (2002) treten jedoch bei einigen Endpunkten fehlende Werte auf. Mune et al. (1999), Eiselt et al. (2001), Clermont et al. (2001), Nakamura et al. (2003), Pertosa et al. (2002), Tarnig et al. (2000) und Tsuruoka et al. (2002) berichten, dass es keine Fälle von Dropouts gegeben hat.

4.3.2.2.2.6 Statistische Analyse

Keine der Studien berichtet eine Fallzahlberechnung für eine primäre Zielgröße. In zehn der zwölf Studien werden die interessierenden metrischen Zielgrößen mit dem Mittelwert als Lagemaß und der Standardabweichung als Streuungsmaß beschrieben. In den beiden übrigen Studien (Clermont et al. 2001, Eiselt et al. 2001) wird kein Streuungsmaß, sondern der Standardfehler für den Mittelwert angegeben. Bei Hara et al. (2004) ist unklar, wie viele Patienten mit Vitamin E-beschichteter Membran ausgewertet wurden, insbesondere, ob nur die Patienten, die die Membran gewechselt oder auch die die bereits vorher eine Vitamin E-beschichtete Membran gehabt hatten, eingeschlossen wurden. Auch in der Kontrollgruppe werden keine Angaben zur Anzahl der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten gemacht. In allen Studien werden zur Berücksichtigung der statistischen Unsicherheit Hypothesentests entweder zum Vergleich der Messwerte zwischen zwei oder mehreren verschiedenen Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe oder zum Vergleich der Messwerte zum gleichen Messzeitpunkt zwischen Interventions- und Kontrollgruppe angewendet. Der eigentlich interessierende Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe wird in acht der zwölf Studien anhand von Hypothesentests auf statistische Unsicherheit geprüft. In der Regel wurden adäquate Hypothesentests verwendet, wobei jedoch nur ausnahmsweise angegeben wurde (z. B. bei Kobayashi et al. 2003), ob jeweils die Voraussetzungen für die parametrischen Tests erfüllt waren bzw. geprüft worden waren. In einigen Studien wurden entsprechende nicht-parametrische Tests verwendet (Bufano et al. 2004, Eiselt et al. 2001, Kobayashi et al. 2003). Bei Bufano et al. wird jedoch angegeben, dass der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich wiederholter Messungen verwendet wurde, was inadäquat wäre, weil der Test die Unabhängigkeit der Stichproben voraussetzt. Ebenfalls inadäquat erscheint die Verwendung von t-Tests ohne Angabe, ob für verbundene oder unverbundene Stichproben zur Auswertung von Mehrfachmessungen bei Mune et al. (1999). Fünf Studien wiesen ein „Cross-Over“-Studiendesign auf (Bufano et al. 2004, Clermont 2001, Eiselt et al. 2001, Pertosa et al. 2002, Tarnig et al. 2000). Bei der Auswertung wird jedoch in keiner dieser Studien berichtet, ob der Einfluss der Reihenfolge der Behandlung untersucht wurde. Dies könnte bei einer Depotwirkung der Intervention den Effektschätzer zuungunsten der Intervention verzerren. Bei Tarnig et al. (2000) wurden drei Messwerte (Beginn, vier Wochen, acht Wochen) für Interventions- und Kontrollgruppe mit jeweils vertauschter Reihenfolge angegeben. Hier war kein Depoteffekt einer Dialyse mit Vitamin E-Membranen zu sehen. Die geringen Fallzahlen der Studien erlauben keine Adjustierung gegenüber Unterschieden in den Studienarmen z. B. für verschiedene Begleitmedikation durch stratifizierte Analyse. Bei Bufano et al. wurde ein multivariates Regressionsmodell gebildet, um Assoziationen zwischen verschiedenen Parametern zu identifizieren. Die Strategie bei der Modellbildung wird nicht erläutert. Bei Tarnig et al. (2000) wird ebenfalls ein multiples Regressionsmodell gebildet, um Einflussvariablen auf den oxidativen Stressmarker (8-OHdG) zu identifizieren. Der Selektionsmechanismus und die Selektionskriterien sowie die Ergebnisse wurden ausreichend dargestellt.

4.3.2.2.2.3 Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf klinische Zielgrößen

Zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf klinische Zielgrößen wurden keine Studien identifiziert.

4.3.2.2.2.4 Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf intermediäre Zielgrößen

Im Anschluss werden die Ergebnisse zu intermediären Zielgrößen getrennt nach gefäßverändernden Parametern und Biomarkern für oxidativen Stress dargestellt.

4.3.2.2.2.5 Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamin E-beschichteten Membranen auf gefäßverändernde Zielgrößen

Kobayashi et al. (2003) verglichen die Wirkung einer Dialyse mit Vitamine E-beschichteter Membran im Vergleich mit einer Membran ohne Vitamin E auf die Veränderungen der Gefäßeingenschaften nach

einem Jahr Intervention. Es wurden jedoch nur Prä-Post-Vergleiche innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe gezogen, ein Hypothesentest zwischen den Gruppen wurde nicht angegeben. Die Interventionsgruppe zeigte eine Verminderung der IMT und erhöhte Werte für die Viskosität der roten Blutkörperchen, die Kontrollgruppe eine Zunahme der IMT und geringere Werte für die Viskosität. Die Karotidenplaques zeigten keine statistisch signifikante Veränderung in beiden Gruppen. Die Werte für den Dymorphismus roter Blutkörperchen und die Werte für die Erythrozytenverteilungsbreite verbesserten sich nur in der Interventionsgruppe, während sie in der Kontrollgruppe keine Änderung zeigten. Statistisch signifikante Veränderungen wurden für die IMT, für die Werte der Erythrozytenverteilungsbreite und den Dymorphismus roter Blutkörperchen gezeigt.

Mune et al. (1999) maßen sowohl die Kalzifizierung der Aorten als auch Marker für oxidativen Stress. Der prozentuale Anstieg des Aortenkalzifizierungsindex (ACI) in der Interventions- war nach 24 Monaten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 38). Die Konzentrationen an MDA nach 18 und 24 Monaten waren deutlich und statistisch signifikant gegenüber dem Wert der Kontrollgruppe reduziert. Die Konzentrationen an oxidiertem LDL waren nach 24 Monaten in der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran reduzierte die Konzentration an oxidiertem LDL nach sechs und 18 Monaten signifikant. Die Aussagekraft dieser Studie zur statistischen Unsicherheit ist fragwürdig, da die wiederholten Messungen mit einem multiplen t-Test durchgeführt wurden und keine Angaben vorliegen, ob unterschiedliche Tests für abhängige und unabhängige Messungen verwendet wurden.

Nakamura et al. (2003) erfassten Veränderungen der Gefäßseigenschaften und der Konzentrationen an Lipiden. Die Intervention bestand aus der Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran, die Gruppen wurden nochmals unterteilt nach Behandlung oder keiner Behandlung mit LDL-Apherese. Es wird hier nur von der Intervention bei Hämodialysepatienten ohne LDL-Apherese berichtet. Ein Gruppenvergleich fand nicht statt, es wurden lediglich Prä-Post-Werte verglichen. Die Intima-Media-Dicke und die Messwerte für die Versteifung der Arterien zeigten in der Kontroll- wenig, in der Interventionsgruppe erkennbare, aber nicht-signifikante Änderung. Ähnliche Ergebnisse für die Gruppen lagen für die Konzentrationen des Plasma IL-6 und des CRP vor. Auch die Konzentrationen der Lipide veränderten sich wenig.

Tabelle 38: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Ergebnisse.

Quelle	IG			KG			
	Parameter	Ausgangswert	Letzter Messwert	p	Ausgangswert	Letzter Messwert	p
Kobayashi 2003	IMT rechts mm	0,93 ±	0,88 ±	< 0,05	0,88 ±	0,99 ±	< 0,01
	MW (SD)	0,18	0,15		0,22	0,21	
	Plaqueprävalenz in %	35,2	41,2	n. s.	29,4	35,3	n. s.
	IMT links mm	0,97 ±	0,87 ±	< 0,01	0,93 ±	0,99 ±	< 0,05
	MW (SD)	0,24	0,14		0,19	0,25	
	Plaqueprävalenz in %	29,4	35,3	n. s.	35,3	35,3	n. s.
	Viskosität	4,84 ±	4,51 ±	< 0,01	4,57 ±	4,90 ±	< 0,01
		0,41	0,54		0,48	0,53	
	% DMR	2,29 ±	1,90 ±	< 0,01	1,98 ±	1,88 ±	K. A.
		2,17	1,49		1,44	1,46	
RDW-SD	54,4±7,6	49,3 ±5,9	<0,01	55,3±7,4	55,1±6,2	k.A.	

Fortsetzung Tabelle 38: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Ergebnisse.

Quelle							
Nakamura 2003	Werte der LDL-Apheresegruppen nicht angegeben						
		IG			KG		
	Parameter	Ausgangswert	Letzter Messwert	p	Ausgangswert	Letzter Messwert	p
	PWV (cm/s)	2248 ± 420	2160 ± 384	< 0,05	2210 ± 280	2280 ± 338	< 0,05
	ABI	0,78 ± 0,18	0,80 ± 0,16	< 0,05	0,84 ± 0,14	0,86 ± 0,18	< 0,05
	Änderung der IMT (mm)	1,13 ± 0,22	1,11 ± 0,23	< 0,05	1,14 ± 0,22	1,15 ± 0,23	< 0,05
	IL-6 (pg/ml)	24,2 ± 6,4	20,8 ± 5,6	< 0,05	23,5 ± 5,6	23,8 ± 6,0	< 0,05
	CRP (mg/dl)	1,6 ± 0,5	1,4 ± 0,4	< 0,05	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4	< 0,05
	Cholestrin (mg/dl)	264 ± 36	258 ± 30	< 0,05	275 ± 34	280 ± 36	< 0,05
	LDL-Cholesterin (mg/dl)	164 ± 30	158 ± 28	< 0,05	162 ± 26	166 ± 28	< 0,05
Triglyceride (mg/dl)	198 ± 42	202 ± 48	< 0,05	202 ± 58	206 ± 56	< 0,05	
Mune 1999	Ausgangswert			Letzter Messwert			
	Parameter	IG	KG	p	KG	p	
	MDA, postHD	K. A.	K. A.	K. A. reduziert vs. KG	K. A.	< 0,01	
	oxLDL preHD	K. A.	K. A.	K. A. reduziert vs. KG	K. A.	< 0,05	
	oxLDL postHD	K. A.	K. A.	K. A. reduziert vs. KG	K. A.	< 0,05	
	Plasmalipide	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	n. s.	
ACI (%)	9,8 ± 6,2	10,1 ± 7,0	K. A. reduziert vs. KG		< 0,02		

ABI= Ankle Brachial Index. ACI = Aortenkalzifizierungsindex. CRP = C-reaktives Protein. IG = Interventionsgruppe. IL-6 = Interleukin 6. IMT = Intima Media Dicke. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. LDL = Low Density Lipoprotein. MDA = Malondialdehyd. MW = Mittelwert. n. s. = Nicht signifikant. oxLDL = Oxidiertes Low Density Lipoprotein. postHD = Nach der Dialysesitzung. preHD = Vor der Dialysesitzung. PWV = Pulswellengeschwindigkeit. RDW-SD: Erythrozytenverteilungsbreite (Standardabweichung). SD = Standardabweichung.

4.3.2.2.6 Ergebnisse der Studien zum Einfluss von Vitamine E-beschichteter Membran auf Marker für oxidativen Stress

Bufano et al. (2004) konnten unter Anwendung der Vitamin E-beschichteten Membran eine positive Wirkung auf die untersuchten Zielgrößen beobachten. Es wurde allerdings nur ein Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb einer Behandlungsgruppe durchgeführt. In der Gruppe, die mit Zellulosemembran dialysiert wurde, wurden keine Änderungen der relevanten Konzentrationen festgestellt, aber in der Gruppe, die mit Vitamin E-beschichteten Membranen dialysiert wurde, sanken die Konzentrationen des von Willebrand Faktors (vWF) und der Autoantikörper gegen oxidiertes LDL. Die Konzentrationen des Thrombomodulin sanken nicht. vWF und Thrombomodulin sind dabei prothrombotische und anti-thrombotische Faktoren, die als Marker für eine Endothelschädigung fungieren. Die Vitamin E-Konzentrationen stiegen an. Die acht Studienteilnehmer, die nach sechs Monaten Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran wieder auf die Zellulosemembran umgestellt wurden, zeigten nach weiteren sechs Monaten eine Zunahme der Konzentrationen des vWF und der oxLDL-Ab.

Bei Calo et al. (2004) wird in diesem HTA-Bericht nur über die Ergebnisse in der Teilstudie, die Konzentrationen an Hydroperoxiden untersucht, berichtet, da die andere Teilstudie, die oxidative Schäden der DNA misst, mangels einer Kontrollgruppe aus diesem HTA-Bericht ausgeschlossen wurde. Nach einem Jahr waren die Plasmakonzentrationen von Hydroperoxiden der Patienten, die die Hämodialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran durchführten, im Vergleich mit den Konzentrationen der Patienten, die die Hämodialyse mit der Cuprammonium-Membran durchführten, reduziert.

Clermont et al. fanden wenig Effekte der Vitamin E-beschichteten Membran auf die Zielgrößen. Bis auf eine nachgewiesene statistisch signifikante Erhöhung der Vitamin C-Konzentration unter Dialyse mit einer Vitamin E-beschichteten Membran konnten für die anderen Zielgrößen Ascorbyl Radikal AFR / Vitamin C-Verhältnis, die Plasma Elastase-Aktivität und die Vitamin E Konzentration keine

signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Das nach der Dialyse gemessene AFR/Vitamin C-Verhältnis und die Elastase-Aktivität waren korreliert

Da Eiselt et al. (2001) eine Kombination zwischen Vitamin E-beschichteter Membran und Vitamin C-Supplementation untersuchten, aber hier nur über Vitamin E-beschichtete Membranen berichtet wird, wird für diese Publikation an dieser Stelle hauptsächlich über die Ergebnisse der Membranintervention berichtet. Die Vergleiche fanden auch hier nur innerhalb der Gruppen statt. Unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran ergaben sich keine Änderungen der Konzentrationen an MDA, weder ohne noch mit Vitamin C-Supplementierung. Die Vitamin C-Konzentration verringerte sich signifikant sowohl nach der Dialyse mit und ohne modifizierte Membran ohne zusätzliche Vitamin C-Infusion ($p < 0,01$). Die Höhe der antioxidativen Kapazität (AOC) verringerte sich in allen Gruppen signifikant nach der Dialyse im Vergleich zu vor der Dialyse ($p = 0,001$). Es wurden allerdings keine Angaben zur statistischen Unsicherheit beim Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gemacht.

Hara et al. (2004) analysierten Gruppenunterschiede der Konzentrationen des oxidierten Lipoproteins und berichteten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Interventionsgruppe zeigte deutlich niedrigere Werte. Weiterhin konnte eine Reduzierung der Nettoveränderungen des oxidierten Lipoproteins, gemessen zum ersten Zeitpunkt (nach einem Monat Intervention), während einer Dialysesitzung beobachtet werden. Dieser Wert veränderte sich bis zum zwölften Monat nur noch geringfügig. In der Publikation wurde nicht deutlich gemacht, wie viele Patienten letztendlich in der Interventions- und wie viele in der Kontrollgruppe waren und welche Daten letztendlich ausgewertet werden.

Pertosa et al. (2002) konnten eine deutlich geringere Komplementaktivierung durch Nachweis des C5b-9 während der Dialysesitzung nach drei monatiger Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, eine geringere Leukozytenanzahl nach 180 minütiger Dialyse und eine nicht nachweisbare Aktivierung der Jun N-terminalen Kinase, die in der Kontrollgruppe stark erhöht war. Die Mängel der Studie bestehen aus einer relativ geringen Fallzahl ($N = 8$) und einer unklaren Auswertung des „Cross-Over“-Designs.

Tarng et al. (2000) führten in einem Teil der Studie Intergruppenvergleiche der Konzentrationen an 8-OHdG und an Vitamin E durch. Der Wechsel der Zellulosemembran auf die Vitamin E-beschichteten Membran nach acht Wochen bewirkte eine Senkung der 8-OHdG-Konzentration um 41 und eine Erhöhung der lipidkorrigierten Vitamin E-Konzentration um 42 %. Der Wechsel der Vitamin E-beschichteten Membran zur Zellulosemembran bewirkte nach acht Wochen einen Anstieg der 8-OHdG-Konzentration um 66 % und eine Senkung der lipidkorrigierten Vitamin E-Konzentration um 41 %. Ein Intragruppenvergleich fand nicht statt. Im anderen Teil der Studie zeigte ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen (Vitamin E-beschichtete und Zellulosemembran) eine Reduzierung der Produktion an ROS. Die Konzentration an 8-OHdG zeigte eine negative Korrelation mit den Konzentrationen an Vitamin E und lipidkorrigiertem Vitamin E ($r = -0,379$, $p < 0,001$ bzw. $r = -0,489$, $p < 0,001$). Im multivariaten Regressionsmodell zeigten sich der Membrantyp, lipidkorrigiertes Vitamin E, und die Eisenkonzentration als unabhängige Prädiktorvariablen der 8-OHdG-Konzentration. Als eine der wenigen Studien führten Tarng et al. (2000) einen Gruppenvergleich und eine Korrelationsanalyse durch.

Tsuruoka et al. (2002) geben für die Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran im Vergleich mit der Vergleichsmembran eine Reduzierung der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten, der Produktion an Superoxidationen und der Reduzierung der Konzentrationen an MDA und oxidiertem LDL an. Die Werte sind jedoch nur Grafiken zu entnehmen und nicht in Text oder Tabellen nochmals explizit als Zahlenwerte aufgeführt. Die Zahl der Patienten pro Gruppe wurde nicht angegeben, und es wurde nicht adäquat über das „Cross-Over“-Design berichtet.

Usberti et al. (2002) berichten über Konzentrationsveränderungen verschiedener Marker für oxidativen Stress und Vitamin E unter Dialyse mit einer Vitamin E-gebundenen Membran im Vergleich mit einer Vergleichsmembran in Kombination mit einer hohen oder niedrigen Dosis an Erythropoetin. Soweit möglich wird an dieser Stelle nur über die Ergebnisse der Membranintervention berichtet. Der totale antioxidative Status im Serum (TAS) wurde durch die Intervention nicht beeinflusst. Die Dialyse ohne Vitamin E-Membran ergab niedrigere MDA- und 4-HNE- (MDA-4HNE)-Konzentrationen als in der Interventionsgruppe. Der Vergleich der Gruppen mit unterschiedlichen Membranen und geringen Erythropoetindosen zeigte diesen Effekt nicht. Unter Dialyse mit Vitamin E-gebundener Membran

waren die Vitamin E-Konzentrationen höher und die Thiol (–SH)-Konzentrationen im Plasma erniedrigt. Eine signifikante negative Korrelation wurde zwischen der Vitamin E-Konzentration und –SH ($r = -0,47$; $p < 0,001$) oder mit der MDA-4HNE ($r = -0,46$; $p < 0,001$) gefunden (drei Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.) Die Erythropoetindosis korrelierte negativ mit der Oxidierbarkeit der Lipide ($r = -0,43$; $p < 0,001$). Die Plasma-Vitamin E-Konzentrationen korrelierten positiv mit Hämoglobinwerten und den Halbwertsüberlebenszeiten der roten Blutzellen ($r = 0,8$; $p < 0,001$ und $r = 0,90$; $p < 0,0001$).

Tabelle 39: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Ergebnisse.

Quelle	Ergebnisse						
	IG			KG			
Bufano 2004	Parameter	Ausgangswert	Letzter Messwert	p	Ausgangswert	Letzter Messwert	p
	Chol. (mmol/l)	5,58 ± 1,85	5,60 ± 2,41	K. A.	5,62 ± 1,55	5,60 ± 2,41	K. A.
	LDL-c (mmol/l)	4,39 ± 1,26	4,66 ± 1,52	K. A.	4,87 ± 1,91	4,31 ± 2,10	K. A.
	HDL-c (mmol/l)	1,19 ± 0,29	1,22 ± 0,20	K. A.	1,10 ± 0,36	1,06 ± 0,34	K. A.
	Vit E (µg/mg von Chol.)	4,40 ± 0,81	7,81 ± 3,56	0,05	4,69 ± 0,73	4,55 ± 0,89	K. A.
	oxLDL-Ab (mU/ml)	471,2 ± 271,0	263,7 ± 199,8	0,001	466,8 ± 267,3	465,2 ± 237,7	K. A.
	vWF (%)	101,1 ± 7,4	76,7 ± 18,5	0,001	98,6 ± 8,4	99,8 ± 7,5	K. A.
	TM (ng/ml)	198,5 ± 27,6	203,2 ± 34,2	K. A.	204,6 ± 35,2	206,5 ± 37,1	K. A.
Calo 2004	6-Monatsstudie, ausgeschlossen, da keine KG, nur IG			12-Monatsstudie keine Ausgangswerte			
	Parameter	Ausgangswert	3 Mo	6 Mo	IG	KG	
	p22phox mRNA (d.u.)	0,61 ± 0,05		0,48 ± 0,03*			
	HO-1mRNA (d.u.)	0,53 ± 0,04		0,62 ± 0,03*			
	HPO (µmol)	2,72 ± 0,26	1,45 ± 0,27**	0,87 ± 0,11**	2,25 ± 0,12	1,42 ± 0,13***	
	AOC (mmol/l)	758 ± 102		1057 ± 122**			
* p < 0,01; ** p < 0,001 ; *** p < 0,001 vs. IG							
Clermont 2001	Keine Ausgangswerte angegeben, nur preHD / postHD-Vergleiche nach Studienende						
	Parameter	KG		IG			
		preHD	postHD	preHD	postHD		
	Vit E (µg/mol von Chol.)	6,69 ± 0,42	6,33 ± 0,35	6,33 ± 0,35	6,36 ± 0,25		
	Vit C µmol		Reduziert vs. preHD KG **	Erhöht vs. preHD KG*	Reduziert vs. preHD IG**		
	AFR / Vit C		Erhöht vs. preHD KG*		Reduziert vs. postHD KG**		
Elastaseaktivität		Erhöht vs. preHD KG		Reduziert vs. postHD KG**			
* p < 0,5; ** p < 0,1							

Fortsetzung Tabelle 39: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Ergebnisse.

Quelle	Ergebnisse						
Eiselt 2001	Kurzzeitstudie, Vergleich zwischen preHD und postHD						
		TBARS (µmol/l)			AOC (µmol/l)		
		preHD	postHD	Sign.	preHD	postHD	Sign.
	IG + Vit C	4,05 ± 0,16	4,06 ± 0,15		1,64 ± 0,03	1,39 ± 0,03	< 0,001
	IG	3,90 ± 0,15	4,09 ± 0,14		1,63 ± 0,04	1,39 ± 0,03	< 0,001
	KG + Vit C	4,28 ± 0,15	4,18 ± 0,15		1,60 ± 0,03	1,40 ± 0,02	< 0,001
	KG	3,95 ± 0,11	4,26 ± 0,11	< 0,02	1,61 ± 0,04	1,38 ± 0,02	< 0,001
	Langzeitstudie, zeitl. Abfolge der versch. Membrane						
	TBARS						
		kVM (Mo 0 bis 4)		CLE (Mo 0 bis 4)	KVM (Mo 0 bis 4)		
Ohne Vit C	↑ n. s.		↓ s.	↑ bis Ausgangswert			
+ Vit C	↔ n. s.		↓ s.	↑ nur leicht			
Hara 2004	Gruppenvergleich						
		IG		KG		Sign.	
	oxLDL preHD (ng/µg)	1,62 ± 0,83		3,28 ± 2,06		P = 0,01	
	Pre / postHD-Nettoveränderung oxLDL (ng) nur IG						
	T: Mo 0	2,66 ± 1,18					
	T: Mo 1	1,29 ± 0,65					P = 0,01
bis T: Mo 12 Ungefähr wie T: Mo 1							
Pertosa 2002	Messungen während oder nach der Dialysesitzung, nach drei Monaten, „Cross-Over“-Auswertung unklar						
		IG		KG		Sign.	
	C5b-9 T0	Ca. 0,1 (aus Grafik)		0,7		0,005	
	C5b-9 T15	Ca. 1,4 (aus Grafik)		1,6		K. A.	
	C5b-9 T180	Ca. 1,25 (aus Grafik)		1,7		K. A.	
	C5b-9 T480	Ca. 0,1 (aus Grafik)		1,1		0,005	
	Leukozytenanzahl T0	686 ± 44		654 ± 122		K. A.	
	Leukozytenanzahl T15	401 ± 203		331 ± 167		K. A.	
	Leukozytenanzahl T180	540 ± 183		631 ± 238		K. A.	
	JNK T180	Nicht nachweisbar		Stark erhöht		K. A.	
PBMC-iNOS Genexpression T480	50,689 AU/pixel		230,875 AU/pixel		0,01		
Targ 2000	8-OHdG/10 ⁶ dG			Vit E/Lipid (mg/g)			
		Ausgangswert	4 Wo	8 Wo	Ausgangswert	4 Wo	8 Wo
	CLS	30,6	21,5 ^a	19,0 ^b	3,50	3,53 ^c	4,14 ^{a,c}
	-> PMMA		(- 30 %)	(- 38 %)		(+ 1 %)	(+ 18 %)
	CLS -> PS	31,7	21,9 ^a	18,6 ^b	3,40	3,48 ^c	4,32 ^{a,c}
			(- 31 %)	(- 41 %)		(+ 2 %)	(+ 27 %)
	CLS -> CLE	29,1	19,6 ^a	17,1 ^b	3,85	4,45 ^a	5,44 ^b
			(- 33 %)	(- 41 %)		(+ 16 %)	(+ 42 %)
	PMMA	18,5	21,5 ^a	29,4 ^b	4,03 ^d	3,28 ^a	2,98 ^a
	-> CLS		(+ 16 %)	(+ 59 %)		(- 19 %)	(- 26 %)
PS -> CLS	17,1	19,3 ^a	28,0 ^b	4,28 ^d	3,40 ^a	3,14 ^a	
		(+ 13 %)	(+ 64 %)		(- 21 %)	(- 27 %)	
CLE->CLS	17,8	22,9 ^a	29,6 ^b	5,15	3,14 ^b	3,03 ^b	
		(+29%)	(+66%)		(-39%)	(-41%)	
^a p < 0,05 vs. Ausgangswert; ^b p < 0,01 vs. Ausgangswert ^c p < 0,05 vs. CLS -> CLE; ^d p < 0,05 vs. CLE -> CLS							
Gruppenvergleich der ROS-Produktion: T15 u. T30: IG erniedrigt vs. KG (p < 0,05).							

Fortsetzung Tabelle 39: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Ergebnisse.

Quelle	Ergebnisse						
	Erste Dialysesitzung (1te)			36. Dialysesitzung (36te)			
Tsuruoka 2002	T0	T1 h	T4 h	T0	T1 h	T4 h	
	Leukozytenanzahl / μl (Werte aus Grafik)						
	IG	5200	Ca. 4100 ^a	Ca. 4900	Ca. 5200	Ca. 4900 ^a _b	Ca. 5300
	KG	5200	Ca. 4200 ^a	Ca. 5000	Ca. 4900 ^c	Ca. 3100 ^a	Ca. 4500
	Neutrophile / μl (Werte aus Grafik)						
	IG	Ca. 3800	Ca. 2900 ^a	Ca. 3400	Ca. 3600	Ca. 3200 ^a _c	Ca. 3600
	KG	Ca. 3400	Ca. 900 ^a	Ca. 3300	Ca. 3100 ^c	Ca. 1700 ^a	Ca. 2300
	oxLDL (ng/ μg LDLProtein) (Werte aus Grafik)						
	IG	Ca. 3	Ca. 4,5 ^a	Ca. 5,5 ^a	Ca. 1,2 ^{bc}	Ca. 1,9	Ca. 2,2 ^a
	KG	Ca. 2,9	Ca. 4,1 ^a	Ca. 5,1 ^a	Ca. 2,7	Ca. 4,2 ^a	Ca. 5,1 ^a
	MDA						
	IG	Ca. 5,3	Ca. 4,9	Ca. 4,6 ^a	Ca. 4,0 ^{bc}	Ca. 3,7	Ca. 3,2 ^a
	KG	Ca. 5,2	Ca. 5,1	Ca. 4,5 ^a	Ca. 5,5	Ca. 5,1 ^a	Ca. 4,9 ^a
	Superoxidanion-Produktion (Zellen/h)						
	IG	0,229 pmol/3x10 ⁵	K. A.	0,155 pmol/3x10 ⁵	0,57 ^d pmol/3x10 ⁵	K. A.	S. reduziert vs. T0
	KG	0,220 pmol / 6 x 10 ⁶	K. A.	0,141 pmol / 3 x 10 ⁵	Erhöht vs. T0 (1te)	K. A.	Reduziert vs T4 (4te)
	^a p < 0,05 vs. T0; ^b p < 0,05 vs. (1te); ^c p < 0,05 vs. KG; ^d p < 0,01 vs. T0						
Usberti 2002	Parameter	KG hohe EPO-Dosis	KG niedrige EPO-Dosis	IG hohe EPO-Dosis	IG niedrige EPO-Dosis		
	ROM (AUC)	282 ± 68 ^a	364 ± 91	234 ± 54 ^b	291 ± 95		
	MDA-4HNE ($\mu\text{mol/l}$)	1,74 ± 0,4 ^c	1,53 ± 0,53	1,31 ± 0,44	1,52 ± 0,53		
	Vit E (mmol/l)	33,9 ± 8,2 ^{ac}	44,2 ± 11,5 ^d	49,3 ± 13,2 ^b	67,3 ± 28,6		
	Vit E / Chol.	1,87 ± 0,77 ^{ac}	2,36 ± 0,18 ^d	2,51 ± 0,61 ^b	3,48 ± 0,11		
	Vit E / TG	2,18 ± 0,52 ^a	3,00 ± 0,41 ^d	3,54 ± 0,59 ^b	4,80 ± 0,34		
	Thiole	318 ± 47	275 ± 52	287 ± 51	230 ± 72		
	TAS	1,35 ± 0,23	1,33 ± 0,22	1,38 ± 0,24	1,44 ± 0,5		
	TAS / UA	1,186 ± 0,04	0,182 ± 0,03	0,195 ± 0,03	0,202 ± 0,03		
	Homozystein	41,6 ± 33	39,9 ± 30	36,4 ± 25	K. A.		
Elastaseaktivität	^a p < 0,05 vs. KG niedriges EPO; ^b p < 0,05 vs. IG niedriges EPO ^c p < 0,01 vs. KG niedriges EPO; ^d p < 0,05 vs. KG niedriges EPO						

4HNE = 4-(hydroxy-2(E)-nonenal. OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. AFR = Ascorbyl Free Radical. AOC = Totale antioxidative Kapazität. AU = Arbitrary Units. AUC = Aerea Under The Curve. C5b-9 = Terminaler Komplementkomplex. Chol. = Cholesterin. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. CLS = Zellulosemembran; dG = deoxyguanosine. d. u. = density unit. EPO = Erythropoetin; HDL = High Density Lipoprotein. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. HO-1 = Hämoxygenase. HPO = Hydroperoxide. IG = Interventionsgruppe. iNOS = Induzierbare NO-Synthase. JNK= Jun N-terminale Kinase. K. A. = Keine Angabe. KG = Kontrollgruppe. kVM = Konventionelle Vergleichsmembran. LDL = Low Density Lipoprotein. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. MDA: Malondialdehyd. Mo = Monat. mRNA = messenger ribonucleic acid. NO = Stickstoffmonoxid; n. s. = nicht signifikant. oxLDL = Oxidiertes LDL. oxLDL-Ab = Autoantikörper gegen oxidiertes LDL. p22phox = Monocyte p22phox. PBMC = Periphere mononukleare Blutzellen. PMMA = Polymethylmetacrylatemembran. postHD = Nach der Dialysesitzung. preHD = Vor der Dialysesitzung. PS = Polysulfonmembran. ROM = Reactive Oxygen Metabolites. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies. S. = Signifikant. Tx = Messzeitpunkt x. TAS = Totaler antioxidativer Status. TBARS = Thiobarbituratsäure reaktive Substanzen. TM = Thrombomodulin. U = Unit. Vit = Vitamin. vWF = von Willebrand Faktor. Wo = Woche.

4.3.2.3 Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen zur medizinischen Bewertung

1. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, die eine erfolgte Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Primärprävention) ?

Es konnten keine Studien bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung nach Nierentransplantation, chronischer Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie identifiziert werden, die patientenrelevante, d. h. klinische Zielgrößen wie manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen oder Todesfälle aufwiesen, identifiziert werden.

2. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, die eine Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetische Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Sekundärprävention) ?

Es konnten zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zu dieser Fragestellung identifiziert werden. In der SPACE-Studie von Boaz et al. (2000) zeigte sich bei Hämodialysepatienten (n = 196) nach einem Follow-Up von im Median 1,4 Jahren (519 Tage) ein protektiver Effekt des oral verabreichten Vitamin E von 800 IU pro Tag auf die kombinierte Ereignisrate aus tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung und instabiler Angina in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die zweite Publikation zu dieser Fragestellung stellte eine post-hoc-Analyse der Subgruppe der Patienten mit gering- und mittelgradiger Niereninsuffizienz der HOPE-Studie dar (n = 993). Die Intervention bestand hier in einer täglichen Dosis von 400 IU Vitamin E. Nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 4,5 Jahren konnte kein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt auf die kombinierte Ereignisrate von kardialen Todesfällen, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall nachgewiesen werden.

Die methodische Qualität dieser Studien war gut. Es handelte sich um doppelt verblindete randomisierte multizentrische Studien mit verdeckter Studienzuweisung und guter Planungs- und Durchführungqualität.

3. Wie groß sind die erzielte Risikoreduktion und der Anteil der durch eine Prävention zu verhindernden Ereignisse in Primär- oder Sekundärprävention, falls jeweils ein reduzierender Effekt antioxidativer Vitamine nachweisbar ist?

In der einzigen Studie, in der ein protektiver Effekt von Vitamin E zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Hämodialysepatienten nachgewiesen werden konnte (Boaz et al. 2000), betrug das relative Risiko, einen tödlichen, nichttödlichen Myokardinfarkt, Schlaganfall, eine periphere vaskuläre Erkrankung oder eine instabile Angina zu erleiden im Studienarm mit Vitamin E-Supplementation $RR = 0,46$ (95 %-KI: 0,27-0,78 $p = 0,014$), unter Einschluss plötzlicher Todesfälle $RR = 0,54$ (95 %-KI: 0,33-0,89 $p = 0,016$). Dies bedeutet, dass durch eine präventive Gabe von 800 IU Vitamin täglich E 54 % bzw. 46 % der Ereignisse zu verhindern wären, vorausgesetzt der Effekt ließe sich in weiteren Studien bestätigen.

4. In welcher Dosierung und Applikationsform erwiesen sich die genannten antioxidativen Vitamine einzeln oder in Kombination in der Primär- oder Sekundärprävention als wirksam, falls eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte?

In der Studie von Boaz et al. (2000), die als einzige Studie einen protektiven Effekt aufweisen konnte, wurde eine Vitamin E-Dosierung von 800 IU/Tag, das entspricht 533 mg/Tag oral supplementiert.

5. Oxidativer Stress tritt bei Patienten nach Nierentransplantation, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie verstärkt auf und wird als ein Faktor betrachtet, der das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patientengruppen erhöht. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E oxidativen Stress, gemessen anhand von Biomarkern, bei den genannten Patientengruppen reduzieren?

Insgesamt wurden 17 Studien identifiziert, die entweder den Einfluss von oraler Vitamin E- oder Vitamin C-Supplementation oder intravenöser Vitamin C-Infusion (sechs Publikationen) oder den

Einfluss von Dialysemembranen mit gebundenem Vitamin E (zwölf Publikationen, eine davon in beiden Kategorien) auf Biomarker für oxidativen Stress oder Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Gefäßveränderungen als Zielgrößen untersuchten.

Außer in einer Studie (Clermont et al. 2001) war die Vitaminsupplementation in allen Studien bei einer oder mehreren der untersuchten Zielgrößen mit einer Veränderung in der erwarteten Richtung zu beobachten, d. h. die Konzentrationen der Marker für oxidativen Stress nahmen in der Interventionsgruppe ab, die Progression der Kalzifizierung der Aorten (nur eine Studie, Mune et al. 1999) war geringer, die Intima-Media-Dicke (Kobayashi et al. 2003, Nakamura et al. 2003) nahm ab und das Lipidprofil zeigte positive Veränderungen (Khajedehi et al. 2000, Williams et al. 2001). Bei einem Großteil der Studien wurde die statistische Unsicherheit in Form von Hypothesentests nur für Prä-Post-Vergleiche innerhalb des jeweiligen Studienarms angegeben, jedoch nicht für den eigentlich relevanten Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die methodische Qualität der Studien war insgesamt stark eingeschränkt. Die Planungs- und Berichtsqualität der meisten Studien war unbefriedigend. Eine Fallzahl- oder Powerberechnung wurde nur einmal berichtet, Ein- und Ausschlusskriterien waren selten explizit definiert, so dass für die überwiegende Zahl der Studien keine definitive Aussage getroffen werden kann, ob es sich um Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen handelt. 13 der 17 Studien wurden von den Autoren als randomisierte Studie bezeichnet, davon wurde nur in je einer Studie die Art der Randomisierung bzw. das Verdecken der Allokation (Concealment) beschrieben. Deshalb wurden die Studien ohne Beschreibung von Randomisierung und Concealment auf das Evidenzniveau von Interventionsstudien ohne Randomisierung herabgestuft (IIa). Die Studien wiesen außerdem kleine Fallzahlen zwischen acht und 66 für beide oder teilweise auch mehrere Behandlungsarme auf. Bei geringen Fallzahlen ist zufallsbedingt das Ziel einer Randomisierung, eine gleichmäßige Verteilung von bekannten und unbekanntem verzerrenden Einflussgrößen auf Kontroll- und Interventionsgruppe, nicht mehr gewährleistet. Zudem ist auch von unterschiedlichen Begleitmedikationen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen auszugehen, so dass insgesamt eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedliche Verteilung von potenziellen Störgrößen zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen nicht unwahrscheinlich ist. Inwiefern es sich um repräsentative Stichproben der entsprechenden Zielpopulationen im klinischen Alltag handelt, lässt sich aufgrund der schlechten Planungs- und Berichtsqualität ebenfalls kaum abschätzen, da die Anzahl der für die Randomisierung gescreenten und eligiblen Patienten nicht angegeben wird und auch nur vereinzelt Angaben zur Rekrutierung der Patienten gemacht werden. In der Regel handelt es sich um Studien an einzelnen Behandlungszentren.

4.3.3 Diskussion

4.3.3.1 Diskussion der Methodik

Es konnten nur zwei Studien mit relevanten klinischen Endpunkten und guter methodischer Qualität, hingegen 17 Studien mit intermediären Endpunkten, eingeschränkter methodischer Qualität und kleinen Fallzahlen identifiziert werden. Die letztgenannten Studien berichteten fast durchgehend einen zumindest im Prä-Post-Vergleich statistisch signifikanten Effekt der Supplementation antioxidativer Vitamine auf die jeweiligen Zielgrößen. Hingegen gibt es keine Studie, die berichtet, dass sie keinen Effekt in den meist mehreren Ergebnisparametern nachweisen konnte. Es ist unwahrscheinlich, dass das Fehlen von Studien, die keinen statistisch signifikanten Effekt nachweisen konnten, auf eine mangelhafte Literaturrecherche zurückzuführen ist. Es wurden sensitive Stichwortkombinationen benutzt und eine Vielzahl elektronischer Datenbanken durchsucht.

Dies legt den Verdacht nahe, dass es sich hier um einen „publication bias“ handelt, d. h. dass insbesondere bei Studien mit kleinen Fallzahlen Studien, die statistisch signifikante Effekte berichten, häufiger publiziert werden, als solche, die keine statistisch signifikanten Effekte berichten können. Dies führt dazu, dass der Effekt der Einflussgröße überschätzt wird. Ein gängiges Instrument, um Hinweise auf einen „publication bias“ zu bekommen, ist die Erstellung eines „Funnel plot“. Da im vorliegenden Fall selten die gleichen Ergebnisparameter verwendet wurden, außerdem die Studienpopulationen und das Studiendesign sehr heterogen sind, erscheint die Anfertigung eines „funnel plot“ nicht möglich bzw. sinnvoll. Aus den gleichen Gründen wurde keine Metaanalyse der Effektschätzer zur Informationssynthese durchgeführt.

4.3.3.2 Diskussion der Ergebnisse

Es konnten nur zwei Studien identifiziert werden, die patientenrelevante Zielgrößen in der Form des Auftretens klinischer Ereignisse kardiovaskulärer Erkrankungen wie kardial bedingter Todesfälle, Myokardinfarkte, Schlaganfälle und noch weiterer so genannter weicher Endpunkte wie unstabiler Angina pectoris, Revaskularisationen, Krankenhauseinweisungen aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz untersuchten. Beide Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der Post-Hoc-Analyse der HOPE-Studie von Patienten mit gering- und mittelgradiger Niereninsuffizienz ließ sich trotz einer großen Studienpopulation ($n = 993$) und einer großen Anzahl von Endpunktereignissen in der Studie weder ein protektiver noch ein schädlicher Effekt von Vitamin E nach 4,5 Jahren Follow-Up nachweisen. Demgegenüber war in der SPACE-Studie das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses nach ca. 1,4 Jahren bei Hämodialysepatienten mit Vitamin E-Supplementation etwa um die Hälfte niedriger war in der Kontrollgruppe. Mögliche Ursachen für das unterschiedliche Ergebnis in den beiden Studien wurden bereits von Mann et al. (2004) diskutiert: Erstens hatten die Hämodialysepatienten in der SPACE-Studie ein ca. dreimal höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als die Patienten mit Niereninsuffizienz in der HOPE-Substudie. Zweitens erhielten die Teilnehmer der SPACE-Studie eine doppelt so hohe Dosis an Vitamin E, und zudem nahm im Unterschied zur HOPE-Studie ca. die Hälfte der Teilnehmer noch zusätzlich Vitamin C. Drittens könnte die Aufnahme an Vitamin E über die Nahrung bei Personen mit Niereninsuffizienz und bei Hämodialysepatienten unterschiedlich sein, mit geringerer Aufnahme bei Hämodialysepatienten, was zusätzlich zu einem größeren Unterschied der Vitamin E-Versorgung zwischen Interventions- und Kontrollgruppe in der SPACE-Studie führen würde. Für keine der Studien wurde die Vitamine E-Aufnahme über die Nahrung zu Beginn der Studie gemessen. Viertens könnte das Ergebnis der SPACE-Studie ein Zufallsbefund sein, da es sich um eine Studie mit relativ kleiner Fallzahl handelt, während mehrere große randomisierte Studien bisher keinen Effekt von Vitamin E allein oder in Kombination mit Vitamin C nachweisen konnten.

In den letzten zehn Jahren sind mehrere randomisierte, placebokontrollierte Studien mit großer Studienpopulation und einem Follow-Up zwischen drei und sechs Jahren zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und ohne oder nur einem geringen Prozentsatz von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen durchgeführt worden, die keine Effekte von Vitamin E, C, Betakarotin oder einer Kombination dieser Vitamine nachweisen konnten (Yusuf et al. 2000, GISSI 1999, Brown et al. 2001, HPCSG 2002). Im März 2005 wurden zudem die Ergebnisse eines verlängerten Follow-Up der HOPE-Gesamtstudie von durchschnittlich 7,2 Jahren, allerdings mit nur ca. 56 % der Studienpopulation, die bis zum 4,5-Jahres-Follow-Up überlebt hatte, veröffentlicht. Hier war ebenfalls kein protektiver Effekt von Vitamin E zu verzeichnen, hingegen war ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für dekompensative Herzinsuffizienz von $RR = 1,13$ ($p = 0,03$) und von $RR = 1,4$ ($p = 0,002$) für schwere Formen der Herzinsuffizienz, die eine Klinikaufenthalt erfordern, im Vitamin E-Arm zu verzeichnen (HOPE-TOO 2005), so dass hier zusätzlich ein Hinweis für eine unerwünschte Nebenwirkung einer Vitamin E-Supplementation gegeben wird. Insgesamt kann die Aussage, dass Vitamin E-Supplementation bei Studienpopulationen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und ohne oder nur einem geringen Prozentsatz von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen, keine protektiven Effekte zeigt, als ausreichend bestätigt gelten (Brown et al. 2005). Dies gilt jedoch mangels vorliegender Studien nach wie vor nicht für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und insbesondere für dialysepflichtige Patienten und Patienten nach Nierentransplantation.

Die Aussagekraft von Studien zum Effekt antioxidativer Vitamine auf intermediäre Endpunkte wie oxidative Stressmarker ist aufgrund des Fehlens klinisch relevanter Endpunkte von vornherein darauf beschränkt, einzelne Zwischenschritte der postulierten biologischen Wirkmechanismen, über die möglicherweise ein präventiver Effekt erzielt werden könnte, nachzuweisen. Da die intermediären Zielgrößen sowohl hinsichtlich der Auswahl der gemessenen Parameter als auch hinsichtlich der präanalytischen Vorgehensweise und der Messmethodik fast durchweg unterschiedlich sind, ist ein Vergleich zwischen den Studien kaum möglich. In den 17 identifizierten Studien war stets zumindest einer der erwarteten Effekte - wie eine Verminderung der Konzentration oxidativer Stressmarker, eine Verbesserung des Lipidprofils, Verminderung der Intima-Media-Dicke oder geringere Progression der Kalzifizierung - feststellbar. Die mangelhafte Planungs- und Berichtsqualität der Studien bedingt

jedoch, dass nicht auszuschließen ist, dass die berichteten Effekte durch Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verzerrt sind.

4.3.3.3 Forschungsbedarf

Es fehlen in erster Linie randomisierte, placebokontrollierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen, die den Einfluss oral applizierter oder durch beschichtete Hämodialysemembranen verabreichter antioxidativer Vitamine bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie untersuchen. Um den prognostischen Wert von antioxidativen Stressmarkern für das Auftreten klinischer kardiovaskulärer Ereignisse und als Maß für einen Therapieerfolg zu klären, sollten bei klinischen Studien auch wiederholte Messungen von Biomarkern für oxidativen Stress (z. B. MDA, HNE, F₂-Isoprostane, 8-OHdG) und von enzymatischen (z. B. Superoxiddismutase) und nichtenzymatischen Antioxidantien (z. B. Vitamin A, C, E) durchgeführt werden. Die periphere Messung nur eines Biomarkers oder einer antioxidativen Substanz ist nicht in der Lage, den relativ komplexen biochemischen Zustand eines Ungleichgewichts zwischen Oxidantien und Antioxidantien abzubilden. Veraltete unpräzise Messmethoden wie der MDA / TBARS-Assay ohne HPLC, Gaschromatographie oder Massenspektroskopie sollten nicht eingesetzt werden. Gleichzeitig ist auf eine sachgemäße und einheitliche Handhabung, Lagerung und Präparation der Proben zu achten, wie dies bei einer Durchführung verschiedener Assays durch ein Zentrallabor am ehesten gegeben ist (Cherubini et al. 2005).

4.4 Ökonomische Bewertung

4.4.1 Methodik

4.4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Der Evaluationsrahmen gesundheitsökonomischer Studien lässt sich anhand des gesundheitsökonomischen Studientyps, der zu betrachtenden Studienpopulation, der zu vergleichenden Technologien, des Zeithorizont und der Perspektive aus der die Kosten betrachtet werden, sowie den Zielgrößen für die Analyse spezifizieren. Studienpopulation, zu vergleichende Technologien sowie Zielgrößen wurden bereits in der Methodik der medizinischen Bewertung im Einzelnen genannt und gelten grundsätzlich auch für die ökonomische Bewertung als Einschlusskriterien. Abweichend von den Einschlusskriterien der medizinischen Bewertung werden nur Studien mit klinischen, nicht mit intermediären Endpunkten berücksichtigt. Angesichts des Mangels an gesundheitsökonomischen Studien zur Supplementation mit antioxidativen Vitaminen wird keine Einschränkung des Studientyps vorgenommen: Es werden Kostenanalysen, Kosteneffektivitäts-, Kostennutzwert-, Kostennutzen-, Kostenminimierungs- und Kostenkonsequenzenanalysen eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturstellen für die ökonomische Evaluation sind in Tabelle 40 und Tabelle 41 angegeben.

Tabelle 40: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit.

<p>Einschlusskriterien Systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur Wirtschaftlichkeit der Supplementation mit antioxidativen Vitaminen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit Nierentransplantation und chronischen Nierenerkrankungen. Primärstudien, bei denen alle folgende Kriterien bezüglich Studienpopulation, vergleichener Technologien, Zielgrößen und Studientypen erfüllt sind</p> <p>Studienpopulation Patienten nach Nierentransplantation Dialysepflichtige Patienten Nicht-dialysepflichtige Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen Patienten mit diabetischer Nephropathie Patienten der o. g. Gruppen sowohl mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung</p> <p>Technologien Studien, in denen die Vitamine A, C, E entweder einzeln oder in Kombination mit genau definierter Dosierung in Form eines Supplementationpräparats verabreicht werden Studien, in denen die Supplementation von Vitamin E bei Hämodialysepatienten über die Dialysemembran erfolgt</p> <p>Vergleichstechnologien in kontrollierten Studien Verabreichung von Placebo bzw. der Einsatz von der bis auf die Vitamin E-Beschichtung identischen Dialysemembran</p> <p>Zielgrößen Studien mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen (Myokardinfarkte, kardiovaskulärer Tod, Schlaganfälle, Revaskularisierungen, periphere vaskuläre Erkrankung, Lebensqualität) oder der Gesamtmortalität mit einem Follow-Up von mindestens sechs Monaten</p> <p>Studientypen Kostenstudien Kostenminimierungsanalysen Kostenkonsequenzenanalysen Kosteneffektivitätsanalysen Kostennutzwertanalysen Kostennutzenanalysen</p>
--

Tabelle 41: Ausschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit.

<p>Ausschlusskriterien Unsystematische Reviews Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information Zusammenfassungen, für die keine Volltexte zur Verfügung stehen</p>
--

Beim Nachweis einer medizinischen Wirksamkeit von antioxidativen Vitaminen müssten diese lebenslang supplementiert werden, gleichzeitig wäre auch eine lebenslange Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu erwarten. Dementsprechend wäre als Zeithorizont grundsätzlich eine lebenslange Betrachtung adäquat. Der Nachverfolgungszeitraum in klinischen Studien ist jedoch in der Regel deutlich kurzfristiger. Der Zeithorizont für einzuschließende gesundheitsökonomische Evaluationen orientiert sich deshalb an der Datenlage. Bezüglich der Kostenperspektive der Studien wird keine Einschränkung getroffen. Als Idealfall wird die gesellschaftliche Perspektive betrachtet, bei der die Kosten für alle betroffenen Akteure berücksichtigt werden. Im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive erscheinen folgende Kostenkomponenten relevant (siehe Tabelle 42). Hierbei sind die Kosten des Studienarms mit antioxidativen Vitaminen mit denen der Placebogruppe zu vergleichen.

Tabelle 42: Kostenkomponenten bei Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit antioxidativen Vitaminen.

<p>Direkte medizinische Kosten Vitamingaben Behandlung von CVD-Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankung) Direkte nicht-medizinische Kosten Transport zur Diagnose und/oder Behandlung Betreuung z. B. bei Schlaganfall Indirekte Kosten (Produktionsausfall) Arbeitsunfähigkeitstage</p>
--

CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen.

4.4.1.2 Datenquellen, Selektion, Aufbereitung und Bewertung der Information

4.4.1.2.1 Datenquellen

In die Recherche in den biomedizinischen Datenbanken zur medizinischen Wirksamkeit antioxidativer Vitamine (siehe oben) werden Recherchemodule zum Auffinden gesundheitsökonomischer Studientypen integriert. Siehe Anhang Zeilen 345 bis 381 der Dokumentation der Recherche.

Neben Literaturdaten werden zur Ermittlung von Kosten für kardiovaskuläre Ereignisse für ambulante Leistungen die Abrechnungskataloge der gesetzlichen und der privaten Krankenversicherung (EBM und GOÄ), für stationäre Leistungen der G-DRG-Katalog 2005, sowie für Medikamente die Rote Liste® Juli 2005 herangezogen.

4.4.1.2.2 Informationsselektion

Analog zur medizinischen Bewertung werden die gefundenen Literaturstellen von zwei Bearbeitern mit Hilfe von Titeln und Zusammenfassungen anhand der für die ökonomische Bewertung festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien vorselektiert. Für Literaturstellen, die die Einschlusskriterien erfüllten, oder für die eine Entscheidung aufgrund der verfügbaren Angaben noch nicht getroffen werden konnte, werden Volltextversionen bestellt, falls diese in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren. In einem zweiten Schritt werden die Publikationen, deren Daten in der Informationssynthese berücksichtigt werden sollen, anhand der Volltextversionen der Artikel nach thematischen und qualitativen Merkmalen ausgewählt. Ausschlussgründe werden festgehalten. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden dargestellt.

4.4.1.2.3 Extraktion der Information

Die in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien werden in systematischen Kurzbeschreibungen zusammengefasst. Die Beschreibung der Ziele, des Studiendesigns und der Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgt entsprechend der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“, festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Siebert et al. 1999, German Scientific Working Group et al. 1999). Die standardisierten Berichte basieren auf den Informationsaufbereitungsstrukturen der Datenbanken DARE und NEED und wurden an die Themenbereiche des Kriterienkatalogs angepasst (vgl. Tabelle 43).

Tabelle 43: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care).

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen	
1.1 Technologie 1.2 Fragestellung 1.3 Perspektive 1.4 Zeithorizont 1.5 Art der ökonomischen Evaluation	
2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation	
2.1 Studientyp 2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten 2.3 Studien- / Zielpopulation 2.4 Setting 2.5 Spezifikation der Technologie	
3 Gesundheitseffekte (1) <i>Primärstudie</i> 3.1 Untersuchte Zielgrößen 3.2 Ein- / Ausschlusskriterien 3.3 Rekrutierungsmodus 3.4 Teilnehmerate 3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse 3.6 Auswertung der Studie 3.7 Drop-Outs 3.8 Ergebnisse der Studie 3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse	3 Gesundheitseffekte (2) <i>Synthese von Primärstudien</i> 3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter 3.2 Annahmen 3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein- / Ausschlusskriterien 3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche 3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien 3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien 3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien 3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien 3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter 3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter 3.11 Ergebnisse der Synthese 3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse
4 Kosten 4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen 4.2 Beschreibung des Mengengerüsts 4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts 4.4 Währung	
5 Diskontierung	
6 Ergebnisse 6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte 6.2 Ermittelte Kosten 6.3 Synthese von Kosten und Effekten	
7 Behandlung von Unsicherheiten	
8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren 8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen / Schwächen / Bias der Analyse 8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) 8.3 Schlussfolgerungen	
9 Kommentar	
10 Ähnliche Publikationen / Originalpublikationen / Technische Berichte (wenn vorhanden)	

Aus den berücksichtigten Studien werden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und im Sinn einer Datenbank standardisiert wiedergegeben. Die Struktur der Datenbank entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien (German Scientific Working Group 1999). Die qualitativen Merkmale umfassen die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, Merkmale der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die

Berücksichtigung von Nutzwerten (z. B. QALY), die berücksichtigten Kostenkomponenten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorenschlussfolgerungen. Außerdem werden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Biastypen systematisch dokumentiert.

Als quantitative Ergebnisparameter werden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), Effektivität, Kosteneffektivitätsrelation und durchschnittliche und / oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Vergleichstechnologien, soweit die Parameter jeweils in den Publikationen der berücksichtigten Studien vorhanden oder berechenbar sind.

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter werden systematisch in Tabellenform zusammengestellt.

4.4.1.2.4 Bewertung der Studienqualität

Die in die Evaluation eingeschlossenen Studien werden anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Dieser Kriterienkatalog wurde von den gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover und Ulm im Konsensusverfahren erstellt (Checkliste 3) (Siebert et al. 1999).

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zu Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben sowie inwieweit das Kriterium korrekt und adäquat bearbeitet und erfüllt wurde.

4.4.1.3 Informationssynthese

4.4.1.3.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter werden, sofern sie nicht in Euro angegeben sind, Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in Euro erfolgt über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres (Quelle: OECD Health Data (2004) http://www.oecd.org/linklist/0,2678,en_2649_34357_2734617_1_1_1_1,00.html 30.03.2006). Wenn sich die Kostenangaben der Studien auf einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken, wird eine zusätzliche Inflationsbereinigung durchgeführt. Diese wird bei Studien mit einem Bezugsjahr für die Währung ab 1991 entsprechend des allgemeinen Verbraucherpreisindex (VPI), der vom Statistischen Bundesamt ermittelt und veröffentlicht wird, durchgeführt (<http://www.destatis.de/indicators/d/vpi101ad.htm> 30.03.2006).

4.4.1.3.2 Tabellarische Zusammenfassung

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien werden zum Vergleich systematisch zusammengefasst und tabellarisch gegenübergestellt. Neben der Angabe des zugrunde liegenden ökonomischen Studientyps sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten und - sofern vorhanden - die inkrementellen Kosten, die inkrementelle Effektivität und die inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation.

4.4.1.3.3 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen

Die Ergebnisse der identifizierten Studien werden auf Ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft. Die Beurteilung der Übertragbarkeit erfolgt in Anlehnung an die „Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland“ von Welte & Leidl (1999). Diese Prüfliste enthält folgende Aspekte: die Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten sowie die Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem, sowie Anreizstrukturen.

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit werden das Setting bzw. der Kontext, in dem die Studien durchgeführt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Gegebenheiten, wie sie für eine entsprechende Studie in Deutschland erwartet werden. Auf diese Weise sollen Studien, die auch für den deutschen Kontext

aussagefähige Ergebnisse liefern (ohne in Deutschland durchgeführt worden zu sein), unterschieden werden von weniger gut auf den deutschen Kontext übertragbare Studien.

4.4.2 Ergebnisse

4.4.2.1 Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und Selektion der Literaturstellen

Die Literaturrecherche und -selektion für die ökonomische Bewertung wurde zusammen mit der Literaturrecherche und -selektion für die medizinische Bewertung durchgeführt und ist im Einzelnen im Kapitel „Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und Selektion der Literaturstellen“ nachzulesen. Für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit einer Supplementation mit antioxidativen Vitaminen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen bzw. Patienten mit Nierentransplantation konnte keine Publikation identifiziert werden. Es wurde lediglich eine Studie zur Kosteneffektivität antioxidativer Vitamine zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten ohne Nierenerkrankung gefunden (Davey et al. 1998), deren Ergebnisse hier kurz dargestellt werden, die jedoch aus der Literatursynthese ausgeschlossen wird, weil die Studienpopulation die Einschlusskriterien nicht erfüllt. Im Folgenden wird die Studie untergliedert in die Abschnitte Fragestellung, Methodik, Ergebnisse, Schlussfolgerung der Autoren und Kommentar dargestellt.

4.4.2.2 Darstellung der ausgeschlossenen Studie zur Kosteneffektivität antioxidativer Vitamine

4.4.2.2.1 Fragestellung

Ziel der Studie (Davey et al. 1998) war die Durchführung einer Kosteneffektivitätsanalyse einer Supplementation mit Vitamin E zur Vermeidung nicht-tödlicher Myokardinfarkte auf Basis der Daten der CHAOS-Studie im Kontext des australischen Gesundheitssystems und für das US-amerikanische Gesundheitssystem.

4.4.2.2.2 Methodik

Zur Berechnung der Kosteneffektivität wurde eine Modellierung von Effekten und Kosten auf Basis eines RCT und Expertenbefragungen zu den Kosten im australischen Gesundheitssystem bzw. publizierten Kostendaten aus den USA durchgeführt.

4.4.2.2.3 Effekte

Als Evidenz für die medizinische Effektivität wurde eine randomisierte placebokontrollierte Studie (CHAOS) mit 2002 Patienten mit angiographisch dokumentierter Atherosklerose herangezogen. Die Intervention bestand aus 400 oder 800 IU Vitamin E (alpha-Tocopherol) pro Tag bzw. Placebo in der Kontrollgruppe. Primäre Endpunkte waren laut Davey et al. 1998 Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen und nicht-tödliche Myokardinfarkte. Der mediane Follow-Up der Studie betrug 510 Tage. Die Analyse der Studie wurde nach dem „Intention-To-Treat“-Prinzip durchgeführt und verglich die Interventions- bzw. Kontrollgruppe anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Ergebnis der Studie war, dass die Inzidenz nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der Vitamin E-Gruppe statistisch signifikant ($p < 0,0001$) geringer war als in der Placebogruppe, während die Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle in der Vitamin E-Gruppe höher war. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,31$).

4.4.2.2.4 Kosten

Die Kosten wurden aus der Perspektive des australischen bzw. US-amerikanischen Gesundheitssystems und einem Zeithorizont von drei Jahren analysiert. Dementsprechend wurden nur direkte medizinische Kosten einbezogen. Für das australische Gesundheitssystem wurden sechs Kardiologen aus sechs verschiedenen öffentlichen Kliniken in Australien befragt. Sie sollten bei Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose die Inanspruchnahme von Ressourcen für drei verschiedene Patientengruppen für die Dauer von drei Jahren schätzen: Patienten mit Atherosklerose ohne einem weiteren klinischem Ereignis, Patienten mit einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, das zum Tod führt. Die darauf basierenden Mengengerüste wurden mit lokalen publizierten Vergütungs- und Kostendaten bewertet. Für die Bewertung der Kosten im US-Gesundheitssystem wurden Kosten aus einer publizierten Studie mit Patienten mit nicht-tödlichem Myokardinfarkt verwendet. Für die Patienten der beiden anderen Gruppen wurde angenommen, dass das Verhältnis der Behandlungskosten in den drei Gruppen im US-System dem Verhältnis der Behandlungskosten zwischen den drei Gruppen in Australien entspricht. Die Kosten für

die Vitaminsupplementation wurden anhand von Einzelhandelspreisen berechnet und mit 5 % diskontiert.

Annahmen für die Modellierung waren: Die Häufigkeit tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse zwischen Vitamin E- und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht. Als durchschnittliche Dosis Vitamin E wurde 689 IU/ Tag angenommen.

Univariate Sensitivitätsanalysen wurden für die wichtigsten Variablen (Krankenhausaufenthalt nach AMI, Vitamin E-Preise, alle Kosten außer Vitamin E) durchgeführt.

Effektmaß der ökonomischen Analyse war die Anzahl zusätzlich vermiedener Myokardinfarkte.

4.4.2.2.5 Ergebnisse

Eine Vitamin E-Supplementation ist mit einer Kostenersparnis von 127 US-Dollar pro Patient der Vitamin E-Gruppe in Australien und von 578 US-Dollar pro Patient in den USA verbunden. Die niedrigeren Behandlungskosten durch vermiedene Myokardinfarktereignisse in der Vitamin E-Gruppe überkompensieren die Kosten für die Vitamin E-Supplementation. Die Dreijahres-Behandlungskosten lagen in Australien bei 1748 US-Dollar in der Vitamin E- und bei 1875 US-Dollar in der Placebogruppe. Die entsprechenden Werte für die USA waren 14293 US-Dollar bzw. 15573 US-Dollar. Die Sensitivitätsanalyse ergab für den Fall, dass alle Kosten für die Behandlung gleich Null gesetzt wurden und nur die Kosten für die Vitamin E-Supplementation anfielen, zusätzliche Kosten von 3405 US-Dollar pro vermiedenem Fall von Myokardinfarkt. Dies war der ungünstigste Fall. Bei einer Verdopplung des Vitamin E-Preises betragen die Kosten pro vermiedenem Myokardinfarkt 505 US-Dollar und bei der Annahme eines minimalen Krankenhausaufenthalts 260 US-Dollar pro vermiedenem Myokardinfarkt. Alle Angaben für das australische Gesundheitssystem.

4.4.2.2.6 Schlussfolgerung der Autoren

Die gesundheitsökonomische Bewertung zeigt, dass der Einsatz von Vitamin E bei Patienten mit angiographisch nachgewiesener Atherosklerose Kosten sparend und kosteneffektiv im australischen sowie im US-amerikanischen Gesundheitssystem ist.

4.4.3 Diskussion

Es konnte keine Studie zu Kosten oder zur Wirtschaftlichkeit der Primär- oder Sekundärprävention mit Vitamin E bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder nach Nierentransplantationen identifiziert werden. Es wurde eine Literaturrecherche mit sensitiver Schlagwortkombination vorgenommen und entsprechende Kosteneffektivitätsstudien zur Sekundärprävention mit Vitamin E wurden auch identifiziert, so dass eher anzunehmen ist, dass das Nicht-identifizieren geeigneter Studien zur Wirtschaftlichkeit von Vitamin E-Supplementation zur Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder Nierentransplantationen der Tatsache geschuldet ist, dass keine entsprechenden Studien publiziert wurden, und nicht in einer lückenhaften Literaturrecherche begründet ist. Da bereits zur Bewertung der medizinischen Effektivität bei der interessierenden Zielpopulation nur zwei Studien mit klinischen Endpunkten identifiziert werden konnten, verwundert es nicht, dass keine Studien zur Wirtschaftlichkeit vorhanden sind. In der randomisierten placebokontrollierten Studie von Boaz et al. (2000) (n = 196) konnte ein protektiver Effekt einer täglichen Vitamin E-Gabe von 800 IU bei Hämodialysepatienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung nachgewiesen werden. Die Häufigkeit der kombinierten Ereignisse aus tödlichem und nicht-tödlichem akuten Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall und peripherer Gefäßerkrankung war in der Vitamin E-Gruppe um 54 % erniedrigt (RR = 0,46 95 %-KI: 0,27-0,78 p = 0,014). In einer Substudie zu HOPE von Mann et al. (2004) (n = 993) mit Patienten mit geringer bis mittlerer Niereninsuffizienz und kardiovaskulärer Vorerkrankung oder Diabetes und einem weiteren kardiovaskulärem Risikofaktor konnte hingegen kein Effekt einer täglichen Vitamin E-Gabe von 400 IU nachgewiesen werden. Es ist unklar, ob die unterschiedlichen Ergebnisse auf die verschiedenen Studienpopulationen, die Unterschiede bei der Intervention oder zufällige Variation zurückzuführen sind. Untersuchungen der Wirtschaftlichkeit setzen voraus, dass ein gesicherter medizinischer Effekt nachgewiesen ist. Dies ist derzeit noch nicht der Fall. In Deutschland betragen die Kosten für eine jährliche Therapie mit einer täglichen Dosis von 400 mg Vitamin E ca. 93 EUR (Rote Liste ® Juli 2005, Größe N3). Dies wären vergleichsweise niedrige Kosten, wenn bei einer Population, die wie Patienten mit Nierenerkrankungen und Nierentransplantation ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben – 34 % der Hämodialysepatienten hatten in der Studie von Boaz et al. (2000) nach einem medianen Follow-Up von ca. 1,5 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis – eine Reduktion der

Ereignishäufigkeit erreicht werden könnte, da kardiovaskuläre Ereignisse auch in Deutschland mit hohen Kosten verbunden sind. So rangieren die Vergütungen für die G-DRG (2004) für eine perkutane Koronarintervention zur Revaskularisierung zwischen 3005 und 4978 EUR und für eine Bypassoperation zwischen 10261 und 15327 EUR unter Annahme des durchschnittlichen Basisfallwerts im Jahr (2004) von 2830 EUR.

Im Vordergrund steht jedoch zuerst die Frage der medizinischen Effektivität und gegebenenfalls auch von Nebenwirkungen von Vitamin E-Supplementationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation. Hier besteht noch Forschungsbedarf (siehe medizinische Bewertung).

4.5 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Eine zusammenfassende Diskussion erübrigt sich, da zur Wirtschaftlichkeit der Technologie keine Evidenz zur Verfügung steht.

4.6 Schlussfolgerung

Die Evidenz ist nicht ausreichend, um eine Aussage über einen sekundärpräventiven Effekt antioxidativer Vitamine bei kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie treffen zu können. Zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Supplementation antioxidativer Vitamine bei den genannten Patientengruppen stehen keine Daten zur Verfügung. Im Unterschied zur Situation bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung ohne Nierenerkrankung, wo die Evidenz mittlerweile ausreichend ist, um einen sekundärpräventiven Effekt der untersuchten antioxidativen Vitamine auszuschließen, ist die Frage bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie noch ungeklärt.

Um die Forschungsfragen ausreichend zu beantworten, bedarf es in erster Linie randomisierter, placebokontrollierter Studien mit ausreichenden Fallzahlen mit klinischen Endpunkten kardiovaskulärer Erkrankungen, die den Einfluss oral applizierter oder durch beschichtete Hämodialysemembranen verabreichter antioxidativer Vitamine bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenersatztherapie untersuchen. Um den prognostischen Wert von antioxidativen Stressmarkern für das Auftreten klinischer kardiovaskulärer Ereignisse und als Maß für einen Therapieerfolg zu klären, sollten bei klinischen Studien auch Messungen von Biomarkern für oxidativen Stress (z. B. MDA, HNE, F₂-Isoprostane, 8-OHdG) und von enzymatischen (z. B. Superoxiddismutase) und nichtenzymatischen Antioxidantien (z. B. Vitamin A, C, E) durchgeführt werden.

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

4-HNE	4-(hydroxy-2(E)-nonenal
8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
A	Ausschlusskriterien
ABI	Ankle Brachial Index
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACI	Aortic Calcification Index, Aortenkalzifizierungsindex
AFR	Ascorbyl Free Radical
AGE	Advanced Glycosylation End Products
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AN	Synthetische Membran
ANOVA	Analysis of Variance
AOC	Antioxidant capacity, antioxidative Kapazität
ASO	Obliterierende Artherosklerose
ATBC-Studien	Alpha-Tocopherol Beta Carotene Studien
AUC	Area Under the Curve
ausgeschl.	ausgeschlossen
AU	Arbitrary Units
BMI	Body Mass Index
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BIP KKP	Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten
CA	Substituierte Zellulose
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CHAOS	Studie
CHOD-PAD	Enzymatische Methode zur Cholesterin- und Cholesterinesterbestimmung
Chol.	Cholesterin
CL	Zellulosemembran
CLS	Zellulosemembran
CLE	Vitamin E beschichtete Membran
CRP	C-reaktives Protein
CU	Reine Zellulosemembran
CVD	Cardiovascular Diseases, kardiovaskuläre Erkrankungen
cP	centi Poise
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
dG	deoxyguanosine
Dia	Diastolisch

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

DIMDI Dokumentation	Deutsches Institut für Medizinische Information und
DMR	Dysmorphismus roter Blutkörperchen
DNA	Deoxyribonucleic Acid
d. u.	Densometric Units
E	Einschlusskriterien
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDD	Endothelabhängige Vasodilatation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EN	Evidenzniveau
Eingeschl.	eingeschlossen
Erh.	erhöht
EPO	Erythropoetin
EUR	Euro
F	Frauen
g	Gramm
gem.	gemessen
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GFR	Glomeräre Filtrationsrate
GG	Gesamtheit der Studienpopulation
G / dl	Gramm / Deziliter
G / l	Gramm / Liter
GISSI-Studie	Studie der „Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto miocardio“
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GTN	nitroglycerininduzierte endothelunabhängigen Vasodilatation
h	Stunde
Hcy	Homocystein
HR	Hazard Ratio
HD	Hämodialyse
HD-Alter	Hämodialysealter
HD P	Hämodialysepatienten
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-c	High Density Lipoprotein Cholesterol
hMTH1	human MutT homologe
HO1	Hämoxigenase
hOGG1	8-oxoguanine-DNA-Glykosylase
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation (Studie)
HOPE TOO	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Extension
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HPO	Hydroperoxide

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IG	Interventionsgruppe
IgA	Antikörper
IL	Interleukin
IMT	Intima Media Dicke
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
Inf.	Infusion
Intrav.	Intravenös
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
IU	Internationale Einheiten
i. v.	in vitro
JNK	Jun N-terminale Kinase
K / DOQI	National Kidney Foundation
K. A.	Keine Angabe
kardiovask.	kardiovaskulär
KG	Kontrollgruppe
Kg / m ²	Kilogramm / Quadratmeter
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KKP	Kaufkraftparitäten
K-Studie	Kurzzeitstudie
KV	Kardiovaskulär
KVM	Konventionelle (synthetische oder Zellulose-) Vergleichsmembran ohne gebundenes Vitamin E
Kt / V	Dialysequantifizierungsindex
L-Studie	Langzeitstudie
l	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-c	Low Density Lipoprotein Cholesterol
Lsg	Lösung
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MDA	Malondialdehyd
mg	Milligramm
mg / dl	Milligramm / Deziliter
µg / l	Mikrogramm / Liter
MI	Myokardinfarkt
Min	Minute

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

MICRO-HOPE Study.	Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation
ml / s	Milliliter / Sekunde
µl	Mikroliter
mmol / l	Millimol / Liter
µmol / l	Mikromol / Liter
Mo	Monate
mU / ml	mikroUnits / Milliliter
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Phosphat
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid reduziert
N, n	Anzahl
NEED	National Economic Evaluation Database
NHS-CRD-HTA	National Health Service - Centre for Reviews and Dissemination - Health Technology Assessment
NHS-EED	National Health Service-Economic Evaluation Database
N IG	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Interventionsgruppe
N KG	Anzahl eingeschlossener Patienten in der Kontrollgruppe
Nmol / ml	Nanomol / Milliliter
NO	Stickstoffmonoxid
n. s.	nicht-signifikant
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre
Ox LDL	Oxidierete Low Density Lipoproteine
oxLDL-Ab	Autoantikörper gegen oxidiertes LDL
P	Patient
PAV	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBMC	periphere mononukleare Blutzellen
Plötzl.	plötzlich
PMA	Phorbol-12-Myristate-13-Acetat
PMMA	Polymethylmetacrylatemembran
PMN	Polymorphonukleare Leukozyten
pmol	Picomol
pmp	pro Million Einwohner
Polyzyst. Nierenerkr.	polyzystische Nierenerkrankung
Post transpl.	post transplantation
PostHD	Nach der Hämodialyse
PreHD	Vor der Hämodialyse
PS	Polysulfonmembran
PWV	Pulswellengeschwindigkeit

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

QUORUM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RBC	red blood cell
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RDW-SD (Erythrozytenverteilungsbreite)	red cell distribution width –standard deviation
Red.	Reduziert
RNA	Ribonucleic acid
mRNA	messenger ribonucleic acid
mRNA-hOGG1 mRNA)	8-oxoguanine-DNA-Glykosylase (durch Spleissen der
ROM	reactive oxygen molecules
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Thiolen
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SOD	Superoxid-Dismutase
SPACE	Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in Endstage Renal Disease (Studie)
Stat.	Statistisch
Sys	Systolisch
TAS	Totaler antioxidativer Status
TBA	Thiobarbitursäure
TBARS	Thiobarbitursäure reaktive Substanzen
TG	Triglyceride
TM	Thrombomodulin
tödl.	Tödlich
TSAT	Transferrinsättigung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Vit	Vitamin
vs.	versus
vWF	von Willebrandfaktor
VPI	Verbraucherpreisindex
WBC	Weiße Blutkörperchen
Wo	Wochen

5.2 Glossar

8-oxoguanine-DNA-Glykosylase	Initialenzym zur Reparatur oxidative geschädigter DNA-Stränge.
Akzeleriert	Beschleunigt
Anämie	Blutarmut, genauer: Mangel an roten Blutkörperchen
Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	Das Enzym spaltet Angiotensin I in das Angiotensin II, dessen Konzentration Einfluß auf den Blutgefäßtonus nimmt.
Ankle Brachial Index (ABI)	Quotient aus Blutdruck am Unterschenkel zu Blutdruck am Oberarm.
Aortic calcification index	Index der Kalzifizierung der Gefäße, der zumeist mit Ultraschall gemessen wird.
arbitrary units (AU)	Willkürliche Einheit
area under the curve (AUC)	Fläche unter der Kurve die sich aus dem Verhältnis zweier Größen bildet.
Azotämie	Abnorme Vermehrung von stickstoffhaltigen Endprodukten des Proteinstoffwechsels.
Body Mass Index (BMI)	Verhältniszahl aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (cm).
C5b-9	Komplementkomplex
centi Poise	Maß für dynamische Viskosität.
Concealment	Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit.
Cox-Modell	Regressionsmethode zur Analyse von Überlebensdaten.
C-reaktives Protein	Von der Leber gebildeter Entzündungsparameter.
Cross-Over-Design	Design einer Studie; eine von zwei Gruppen wird zunächst einer Intervention unterzogen, darauf folgend der Alternativintervention. Die zweite Gruppe durchläuft die Studieninterventionen in umgekehrter Reihenfolge.
Diastolisch	Unterer Wert des Blutdrucks.
Diffusion	Stoffaustausch in Flüssigkeiten oder Gasen von der höheren zur niedrigeren Konzentration durch eine poröse Wand oder durch eine Membran.
Dysmorphismus roter Blutkörperchen	Anteil an deformierten roten Blutkörperchen.
Dropouts	Der Begriff bezichnet Patienten, die eine Studie vorzeitig abgebrochen haben.
Eligibel	Geeignet
Endothel	Zellen der obersten Arterienwandschicht (Intima).

Fortsetzung: Glossar

Endothelabhängige Vasodilatation	Erweiterung der Blutgefäße aufgrund vom Endothel freigesetzter Substanzen, z. B. Stickstoffmonoxid.
Erythropoetin	Ein von der Niere produziertes Glykoprotein-Hormon, das als Wachstumsfaktor für die Bildung roter Blutkörperchen (Erythrozyten) während der Blutbildung fungiert.
Erythrozytenverteilungsbreite (Standardabweichung)	Maß für die Anisozytose (ungleiche Größenverteilung von normalerweise gleich großen Erythrozyten).
Erythrozyturie	Blutausscheidung (Erythrozyten) mit dem Urin.
Evidenzniveau	Kategoriebezeichnung einer medizinischen Studie, die hinsichtlich ihrer methodischen Qualität nach den Grundlagen der „evidenzbasierten Medizin“ (EBM) beurteilt wurde.
flow mediated dilatation	Prozentuale Zunahme des Gefäßdurchmessers nach suprasystolischer Kompression, meist mit Ultraschall ermittelt. Diese Dilatation wird dann der nitroglycerininduzierten, endothelunabhängigen Vasodilatation gegenübergestellt.
Funnelplot	Graphische Darstellung der Effektschätzer der in eine Metaanalyse eingeschlossenen Studien in Abhängigkeit von der Stichprobengröße der Studien. Wird zur Identifizierung von „publication bias“ eingesetzt.
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	Pro Minute von beiden Nieren gefilterte Plasmamenge. Die Glomeruläre Filtrationsrate gilt als ein wichtiger diagnostischer Marker für die Nierenfunktion.
Glukosurie	Urinzucker, Überschuss an Zucker, der über den Urin ausgeschieden wird.
Hämoxigenase	Im Prozess des Hämabbaus zu Bilirubin beteiligtes Enzym.
Hazard Ratio	Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses unter Berücksichtigung der Überlebenszeit.
Hereditär	Erblich
high density lipoprotein	Transportmolekül für Cholesterin.
high density lipoprotein cholesterol	Transportmolekül für Cholesterin, gebunden an Cholesterin.
human MutT homologe	Menschliche mutT Homologe, ist an der Verhinderung der Einbindung von 8-oxo-dGTP (8-Oxo-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate, ein Produkt oxidativer Modifikation) in die DNA beteiligt.

Fortsetzung: Glossar

IgA-Nephritis	Form der Nephritis, die unter Bildung von Antikörpern eine Entzündung und in der Folge eine Funktionseinschränkung der Nieren herbeiführt.
Induzierbare NO Synthase	Verantwortliches Enzym für die Produktion großer Mengen an Stickstoffmonoxid (NO), das für viele zytotoxische Effekte verantwortlich ist.
intention to treat	Jeder in eine Studie aufgenommene Patient wird entsprechend der ihm als Ergebnis der Randomisierung zugewiesenen Gruppenzugehörigkeit ausgewertet.
Interleukin	Proinflammatorische (entzündungsfördernde) Zytokine.
Intima Media Dicke (IMT)	Dicke der innersten Wandschicht und der breiten Muskelschicht der Arterienwand. Sie stellt ein Mass für das Fortschreiten der Atherosklerose dar und wird mittels Angiographie, Doppler-Sonografie oder B-Mode-Ultraschalltechnik bestimmt.
Jun N-terminalen Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase, die durch Stressfaktoren mittels Phosphorylierung aktiviert wird.
Kaufkraftparitäten (KKP)	Die KKP gibt an, wie viel Einheiten der jeweiligen Währung erforderlich sind, um den gleichen repräsentativen Waren- und Dienstleistungskorb zu kaufen, den man für 1 US-Dollar in den USA erhalten könnte
Kongenital	Angeboren
Konsumption	Verbrauch
Konvektion	Transport von Stoffen oder physikalischen Eigenschaften durch die Bewegung von Teilchen, hervorgerufen meist durch Wärme.
Kt / V	Dialysequantifizierungsindex; Größe aus Clearanceleistung des Dialysators (K), der Behandlungszeit in Minuten (pro Dialysetag) (t) und des Verteilungsvolumens in Liter (V).
lagtime	Verzögerung
Leukozyturie	Leukozytenausscheidung mit dem Urin.
low density lipoprotein	Transportmolekül für Cholesterin.
low density lipoprotein cholesterol	Transportmolekül für Cholesterin, gebunden an Cholesterin.
MACCE	Schwere unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse.
MACE	Schwere unerwünschte kardiale Ereignisse.

Fortsetzung: Glossar

Matching	Paarbildung nach bestimmten Kriterien, z. B. Alter, Geschlecht, Raucher, etc..
Malnutrition	Fehlernährung
Malondialdehyd	Sekundäres Lipidperoxidationsprodukt.
Mikrozirkulation	Blutfluss im System der feinsten Blutgefäße mit einem Durchmesser kleiner als 100 µm
Monocyte p22phox	Wachstumsfaktor, eine Untergruppe des NADH / NADPH-Systems.
Motilität	Bewegungsvermögen
Nitroglycerininduzierte endothelunabhängigen Vasodilatation	Erweiterung der Blutgefäße aufgrund von Gaben von Nitroglycerin.
Obliterierende Artherosklerose	Verschließen von Gefäßen durch fortschreitende Artherosklerose.
Osmose	Diffusion eines Lösungsmittels mit geringerer Konzentration an gelösten Stoffen durch eine semipermeable Membran in Richtung der höheren Konzentration an gelösten Stoffen.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Krankhafte Verengung der Arterien der Extremitäten.
Periphere mononukleare Blutzellen	Einkernige Blutzellen aus der Blutbahn.
Polyzystische Nierenerkrankung	Von vielen Zysten durchsetzte Niere.
Post-Hoc-Analyse	Nachträgliche statistische Auswertung von Studienergebnissen, die zu Beginn der Studie nicht beabsichtigt war.
Proteinurie	Überhöhte Proteinausscheidung mit dem Urin.
publication bias	Verzerrung des Effektschätzers durch bevorzugte Publikation von Studien, die statistisch signifikante Effekte berichten
PWV	Pulswellengeschwindigkeit, die Versteifung der Arterien gemessen an der Geschwindigkeit des arteriellen Pulses.
Revaskularisation	Chirurgischer Eingriff zur Wiederherstellung des Blutstroms / der Blutstrombahn. Im Kontext mit kardiovaskulären Erkrankungen perkutane transluminale Angioplastie und Bypassoperationen

Fortsetzung: Glossar

Reverse epidemiology	Ein in der Allgemeinbevölkerung etablierter Risikofaktor zeigt nicht mehr die bekannte Beziehung zur Erkrankung
Scavenger-Rezeptoren	Radikalfänger
Singluett Sauerstoff	Der Zustand eines Sauerstoffmoleküls, dessen Spin der ungepaarten Elektronen entgegengesetzt gerichtet ist. Der Singluett Sauerstoff ist nicht radikalisch, aber sehr reaktiv.
Systemischer Lupus erythematodes	Autoimmunerkrankung
Systolisch	Höchster Wert des Blutdrucks.
Thiobarbitursäure reaktive Substanzen	Substanzen, vorwiegend das Malondialdehyd, die mit zugesetzter Thiobarbitursäure, einem fluoreszierenden Farbstoff reagieren.
Thrombomodulin	Prothrombotische und antithrombotische membranständiger Rezeptor, der als Marker für eine Endothelschädigung fungiert.
Totale antioxidative Kapazität	Summe der lipidlöslichen und der wasserlöslichen Antioxidantien.
Transferrinsättigung	Sättigungszustand des Transportproteins Transferrin durch Eisen.
Triglyceride	Blutfette
Ultrafiltration	Verfahren der Filtration mit Hilfe von zumeist semipermeablen Membranen, die in Modulen zusammengefasst sind. Dabei werden hochmolekulare Stoffe mit einer Partikelgröße von etwa 0,1 bis 0,01 µm zurückgehalten.
Vaskulitiden	Erkrankung der Nierenblutgefäße
Vasodilatation	Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur, die zu einer Erweiterung der Blutgefäße führt.
Wash-out-Phase	Auswaschphase zwischen zwei verschiedenen Interventionen, um die eventuelle anhaltende Wirkung der ersten Intervention auszuschließen.
Zytokine	Gewebshormone, die als Botenstoffe fungieren und für die Kommunikation zwischen Zellen verantwortlich sind. Unterschieden werden proinflammatorische (entzündungsfördernde) und antiinflammatorische (entzündungshemmende) Zytokine.

5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadien der Niereninsuffizienz.....	10
Tabelle 2:	Mögliche Zielgrößen in Studien zur Wirkung antioxidativer Vitamine auf kardiovaskuläre Erkrankungen.....	21
Tabelle 3:	Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit...	22
Tabelle 4:	Ausschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Wirksamkeit..	23
Tabelle 5:	Evidenzhierarchie von Studientypen Fragestellungen zur Effektivität von medizinischen Interventionen (nach Khan et al. 2003).....	24
Tabelle 6:	Aus der Literatursynthese ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen.	25
Tabelle 7:	Studientypen der eingeschlossene Literaturstellen geordnet nach Evidenzniveau.	25
Tabelle 8:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur oralen Supplementation mit antioxidativen Vitaminen.	26
Tabelle 9:	Übersicht über die Zielgrößen der Studien zur oralen Supplementation mit antioxidativen Vitaminen.	28
Tabelle 10:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Studiendesign I.	29
Tabelle 11:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Studiendesign II.	30
Tabelle 12:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign I.....	30
Tabelle 13:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit .	30
Tabelle 14:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Studiendesign I.....	31
Tabelle 15:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Studiendesign II.....	31
Tabelle 16:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Patientencharakteristika.	33
Tabelle 17:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.	33
Tabelle 18:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Patientencharakteristika.	34
Tabelle 19:	In die Informationssynthese eingeschlossene zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.	34
Tabelle 20:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Patientencharakteristika.	35
Tabelle 21:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Intervention, Begleitmedikation und Zielgrößen.....	35
Tabelle 22:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit klinischen Zielgrößen: Ergebnisse.....	39
Tabelle 23:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Ergebnisse.....	41
Tabelle 24:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitaminsupplementation und oxidativem Stress: Ergebnisse.....	43
Tabelle 25:	In die Informationssynthese eingeschlossene Studien mit Vitamin- E-beschichteten Dialysemembranen.	44

Fortsetzung: Tabellenverzeichnis

Tabelle 26: Übersicht über die Zielgrößen der Studien mit Vitamin- E-beschichteten Dialysemembranen	46
Tabelle 27: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign I.....	47
Tabelle 28: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Studiendesign II.....	47
Tabelle 29: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign I.....	47
Tabelle 30: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Studiendesign II.....	48
Tabelle 31: In den Studien verwendete Dialysemembranen.....	50
Tabelle 32: In die Informationssynthese eingeschlossene zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Intervention, Begleitmedikamentation und Zielgrößen.....	51
Tabelle 33: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Intervention, Begleitmedikamentation und Zielgrößen.....	52
Tabelle 34: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-gebundenen Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Patientencharakteristika.....	53
Tabelle 35: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Patientencharakteristika.....	53
Tabelle 36: Gesamtüberblick der verwendeten Messmethoden von Biomarkern in allen Studien.	57
Tabelle 37: Verschiedenartigkeit der Messmethoden von Biomarkern am Beispiel von MDA.	59
Tabelle 38: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Zielgrößen zu Gefäßveränderungen: Ergebnisse.	61
Tabelle 39: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien zur Vitamin E-beschichteten Membran mit Erfassung des oxidativen Stresses: Ergebnisse.	64
Tabelle 40: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit.	71
Tabelle 41: Ausschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit.	71
Tabelle 42: Kostenkomponenten bei Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit antioxidativen Vitaminen.	71
Tabelle 43: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care). ...	73

5.4 Literaturrecherche

Recherche in HTA- und Cochrane-Datenbanken DAHTA; INAHTA; NHSEED; HT83; CDAR94; CDSR93 und medizinischen Datenbanken ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; SE00; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; BD82; EB94; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; LT01; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01 durchgeführt von DIMDI am 04. April 2005

C= 1 73412 DAHTA; INAHTA; NHSEED; HT83; CDAR94; CDSR93

	Treffer	Schlagworte
S=	2	39 VITAMIN A
	3	39 VITAMIN C
	4	55 VITAMIN E
	5	17 ANTIOX%DA#T? VITAMIN?
	6	113 2 TO 5
	46	113 check duplicates: unique in s=6
C=	47	57048283 ME90; EM90; CB85; BA90; MK77; SE00; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; BD82; EB94; ED93; AZ72; AR96; ME0A; EA08; IS90; LT01; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	48	1424942 CT D CARDIOVASCULAR DISEASE?
	49	612874 CTG D HERZ-KREISLAUF-KRANKHEITEN
	50	76626 CT D CORONARY ARTERY DISEASE?
	51	773403 CT D HEART DISEASE?
	52	280619 CTG D HERZKRANKHEIT?
	53	43990 CTG D KORONARARTERIEN?
	54	676795 CARDIOVASCULAR DISEASE?
	55	29788 HERZ KREISLAUF KRANKHEIT? OR HERZKREISLAUFKRANKHEIT?
	56	154494 CORONARY ARTERY DISEASE?
	57	456873 HEART DISEASE?
	58	24229 HERZKRANKHEIT?
	59	869 KORONARARTERIE? ? KRANKHEIT?
	60	184387 CT=OXIDATIVE STRESS OR CTG= OXIDATIVER STRESS OR OXIDATIVE# STRESS
	61	78349 CT D STROKE
	62	24897 CTG D SCHLAGANFALL
	63	234492 CT D CEREBROVASCULAR DISORDERS
	64	357659 CT D PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

Fortsetzung: Literaturrecherche

65	288454	STROKE?
66	40761	CEREBROVASCULAR DISORDER?
67	28086	PERIPHERAL VASCULAR DISEASE?
68	5	ZEREBROVASKULA#RE STO#RUNG?
69	4812	SCHLAGANF##LL? OR HIRNSCHL##G? OR HIRNINFARKT#
70	2325844	48 TO 69
71	67376	CT D RENAL TRANSPLANTATION
72	38322	CT D CHRONIC KIDNEY FAILURE
73	42446	CT D CHRONIC RENAL FAILURE
74	38188	CT D CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENC?
75	38785	CT D CHRONIC RENAL INSUFFICIENC?
76	28126	CT D END-STAGE KIDNEY DISEASE
77	32492	CT D END-STAGE RENAL DISEASE
78	20230	CT D DIABETIC NEPHROPATHY
79	29727	CTG D NIERENTRANSPLANTATION
80	40501	CTG D NIERENINSUFFIZIENZ
81	142233	(KIDNEY OR RENAL) TRANSPLANT?
82	55248	CHRONIC (KIDNEY OR RENAL) FAILURE?
83	568	END STAGE KIDNEY DISEASE? OR END#STAGE KIDNEY DISEASE?
84	39000	END STAGE RENAL DISEASE? OR END#STAGE RENAL DISEASE?
85	17786	ESRD
86	31425	NIERENTRANSPLANTATION?
87	2429	NIERENINSUFFIZIENZ?
88	28	CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG?
89	46575	PERITONEAL DIALYSIS
90	29953	(RENAL OR KIDNEY) DIALYSIS?
91	37932	DIABETIC NEPHROPATH?
92	38332	DIALYSE
93	8221	DIABETISCHE NEPHROPATHIE?
94	336010	71 TO 93

Fortsetzung: Literaturrecherche

95 49761 70 AND 94
96 770 95 AND CT D PREVENTION
97 578 95 AND CT D PROPHYLAXIS
98 21 95 AND CT D HEALTH PROMOTION
99 48 95 AND CTG D PRAEVENTION?
100 6973 95 AND ?PREVENTION#
101 578 95 AND ?PROPHYLAX?
102 20 95 AND HEALTH PROMOTION#
103 68 95 AND (?PRÄVENTION## OR ?PRAEVENTION##)
104 9 95 AND (?FRUEHERKENNUNG## OR ?FRÜHERKENNUNG##)
105 7584 96 TO 104
106 471 105 AND CT D VITAMIN?
107 108 105 AND CTG D VITAMIN?
108 345 105 AND VITAMIN?
109 64 105 AND CT D ASCORBIC ACID
110 8 105 AND CTG D ASCORBINSAEURE
111 65 105 AND ASCORBIC ACID?
112 8 105 AND ASCORBINS#URE?
113 0 105 AND CT D BIOTIN
114 0 105 AND CTG D BIOTIN
115 2 105 AND BIOTIN?
116 16 105 AND CT D CALCIFEROL?
117 6 105 AND CTG D CALCIFEROL?
118 0 105 AND CALCIFEROL?
119 14 105 AND CT D CAROTIN?
120 8 105 AND CTG D KAROTIN?
121 4 105 AND (CAROTIN? OR BETA CAROTIN?)
122 0 105 AND (KAROTIN? OR BETA KAROTIN?)
123 12 105 AND CT D COBALAMIN
124 8 105 AND CTG D COBALAMIN

Fortsetzung: Literaturrecherche

125	11	105 AND COBALAMIN
126	107	105 AND CT D FOLIC ACID
127	25	105 AND CTG D FOLSAEURE
128	126	105 AND FOLIC ACID
129	27	105 AND FOLSA#URE
130	34	105 AND (CT D NIACIN OR CT D NICOTINIC ACID)
131	2	105 AND (CTG D NIACIN OR CTG D NICOTINSAEURE)
132	41	105 AND (NIACIN OR NICOTINIC ACID)
133	5	105 AND (NIACIN OR NICOTINSA#URE)
134	1	105 AND CT D PANTOTHENIC ACID
135	0	105 AND CTG D PANTOTHENSAEURE
136	0	105 AND PANTOTHENIC ACID
137	0	105 AND PANTOTHENSA#URE
138	1	105 AND CT D PHYLLOQUINONE
139	0	105 AND CTG D PHYLLOCHINON
140	0	105 AND PHYLLOQUINONE
141	0	105 AND PHYLLOCHINON
142	33	105 AND CT D PYRIDOXINE
143	7	105 AND CTG D PYRIDOXIN
144	41	105 AND PYRIDOXINE
145	7	105 AND PYRIDOXIN
146	8	105 AND CT D RETINOL
147	5	105 AND CTG D RETINOL
148	8	105 AND RETINOL
149	1	105 AND CT D RIBOFLAVIN
150	0	105 AND CTG D RIBOFLAVIN
151	3	105 AND RIBOFLAVIN
152	10	105 AND CT D THIAMIN#
153	1	105 AND CTG D THIAMIN
154	9	105 AND THIAMIN#

Fortsetzung: Literaturrecherche

155	106	105 AND CT D TOCOPHEROL?
156	4	105 AND CTG D TOKOPHEROL?
157	134	105 AND TO%OPHEROL?
158	623	106 TO 157
159	409023	CT D VITAMIN?
160	125271	CTG D VITAMIN?
161	452424	VITAMIN?
162	62592	CT D ASCORBIC ACID
163	10614	CTG D ASCORBINSAEURE
164	103521	ASCORBIC ACID?
165	10935	ASCORBINSA#URE?
166	14758	CT D BIOTIN
167	5201	CTG D BIOTIN
168	92862	BIOTIN?
169	5192	CT D CALCIFEROL?
170	13104	CTG D CALCIFEROL?
171	664	CALCIFEROL?
172	37548	CT D CAROTIN?
173	25017	CTG D KAROTIN?
174	7096	(CAROTIN? OR BETA CAROTIN?)
175	456	(KAROTIN? OR BETA KAROTIN?)
176	5765	CT D COBALAMIN
177	3870	CTG D COBALAMIN
178	9977	COBALAMIN?
179	32644	CT D FOLIC ACID
181	9333	CTG D FOLSAEURE
182	48507	FOLIC ACID
183	6138	FOLSA#URE
184	10196	(CT D NIACIN OR CT D NICOTINIC ACID)
185	1212	(CTG D NIACIN OR CTG D NICOTINSAEURE)

Fortsetzung: Literaturrecherche

186	22635 (NIACIN OR NICOTINIC ACID)
187	2499 CT D PANTOTHENIC ACID
188	283 CTG D PANTOTHENSAEURE
189	3343 PANTOTHENIC ACID
190	310 PANTOTHENSA#URE
191	2213 CT D PHYLLOQUINONE
192	425 CTG D PHYLLOCHINON
193	8 PHYLLOQUINON
194	4 PHYLLOCHINON
195	13125 CT D PYRIDOXINE
196	1545 CTG D PYRIDOXIN
197	19248 PYRIDOXINE
198	1780 PYRIDOXIN
199	43435 CT D RETINOL
200	15365 CTG D RETINOL
201	55764 RETINOL
202	11504 CT D RIBOFLAVIN
203	2807 CTG D RIBOFLAVIN
204	22235 RIBOFLAVIN
205	12604 CT D THIAMIN#
206	1648 CTG D THIAMIN
207	28662 THIAMIN#
208	30299 CT D TOCOPHEROL?
209	1500 CTG D TOKOPHEROL?
210	76592 TOCOPHEROL?
211	1537 TOKOPHEROL?
212	872448 159 TO 211
213	90174 70 AND 212
220	5150 213 AND CT D PREVENTION
221	3481 213 AND CT D PROPHYLAXIS

Fortsetzung: Literaturrecherche

222 192 213 AND CT D HEALTH PROMOTION
223 71 213 AND CTG D PRAEVENTION?
224 17786 213 AND ?PREVENTION#
225 578 95 AND ?PROPHYLAX?
226 273 213 AND HEALTH PROMOTION#
227 225 213 AND (?PRÄVENTION## OR ?PRAEVENTION##)
228 10 213 AND (?FRUEHERKENNUNG## OR ?FRÜHERKENNUNG##)
229 20362 220 TO 228
230 2809 95 AND 212
231 623 158
232 22548 229 TO 231
233 18161 229 AND PY>=1995
234 2603 230 AND PY>=1995
235 590 231 AND PY>=1995
236 20174 233 TO 235
237 18161 233
238 13042 check duplicates: unique in s=237
239 2603 234
240 1606 check duplicates: unique in s=239
241 590 235
242 484 check duplicates: unique in s=241
243 13042 238
244 1606 240
245 0 244 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
246 0 244 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
247 0 244 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY ASSESS?
248 0 244 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
249 0 244 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
250 0 244 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
251 0 244 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?

Fortsetzung: Literaturrecherche

252	0	244 AND HTA
253	0	244 AND MEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?
254	0	245 TO 253
255	1606	240
256	2	255 AND CT=REVIEW LITERATURE
257	5	255 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
258	0	255 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
259	0	255 AND DT=REVIEW LITERATURE
260	0	255 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
261	23	255 AND REVIEW/TI
262	1	255 AND REVIEW LITERATURE
263	0	255 AND REVIEW SYSTEMATIC
264	0	255 AND REVIEW ACADEMIC
265	8	255 AND LITERATURE REVIEW
266	6	255 AND SYSTEMATIC REVIEW
267	0	255 AND ACADEMIC REVIEW
268	0	255 AND UEBERSICHTSARBEIT
269	37	256 TO 268
270	24	255 AND CT=META ANALYSIS
271	24	255 AND CT=META-ANALYSIS
272	1	255 AND DT=META-ANALYSIS
273	32	255 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
274	33	270 TO 273
275	64	269 OR 274
276	1606	240
277	44	276 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
278	26	276 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
279	0	276 AND CTG=RANDOMISIERUNG
280	1	276 AND CT D RANDOM ALLOCATION
281	0	276 AND CT=ALLOCATION, RANDOM

Fortsetzung: Literaturrecherche

282	1 276 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
283	2 276 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
284	12 276 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
285	24 276 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
286	39 276 AND CT D PLACEBO?
287	18 276 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
288	4 276 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
289	3 276 AND RCT
290	97 276 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
291	43 276 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
292	126 276 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
293	5 276 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
294	3 276 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
295	3 276 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
296	32 276 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
297	0 276 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
298	0 276 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
299	14 276 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
300	0 276 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
301	0 276 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
302	42 276 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
303	1 276 AND ZUFALL?
304	22 276 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
305	1 276 AND (UEBERKREUZ? OR ÜBERKREUZ?)
306	95 276 AND PLACEBO?
307	0 276 AND MASK?
308	194 277 TO 307
309	93 276 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
310	187 276 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL

Fortsetzung: Literaturrecherche

311	5 276 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
312	1 276 AND CCT
313	87 276 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
314	4 276 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
315	327 276 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
316	8 276 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
317	489 309 TO 316
318	47 276 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
319	32 276 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
320	80 276 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
321	80 318 TO 320
322	532 308 OR 317
323	242 308 OR 321
324	523 317 OR 321
325	563 308 OR 317 OR 321
326	3 276 AND EINFACH? ? ?BLIND?
327	563 325 OR 326
328	1606 240
329	1 328 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
330	0 328 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
331	0 328 AND DT=VALIDATION STUDIES
332	0 328 AND DT=REPORT
333	92 328 AND DT=CLINICAL TRIAL
334	4 328 AND DT=EVALUATION STUDIES
335	0 328 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
336	17 328 AND DT=MULTICENTER STUDY
337	0 328 AND DT=TECHNICAL REPORT
338	944 328 AND (STUDY OR STUDIE?)
339	380 328 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)

Fortsetzung: Literaturrecherche

340	264	328 AND REPORT?
341	0	328 AND RESEARCH ARTICLE?
342	0	328 AND TECHNICAL REPORT?
343	1198	329 TO 342
344	1213	254 OR 275 OR 327 OR 343
345	7584	105
346	76	345 AND CT D ECONOMICS
347	71	345 AND CTG D ÖKONOMIE
348	29	345 AND CT D SOCIOECONOMICS
349	9	345 AND CT D MODELS, ECONOMIC
350	283	345 AND CT D ECONOMIC ASPECT
351	245	345 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
352	245	345 AND CT D HEALTH ECONOMICS
353	302	345 AND CT D COST?
354	56	345 AND CTG D KOSTEN?
355	120	345 AND CT D EFFICIENCY?
356	86	345 AND CT D COST ANALYSIS
357	397	345 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
358	1	345 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
359	47	345 AND EFFICIENC?
360	19	345 AND ECONOMIC EVALUATION?
361	13	345 AND HEALTH CARE FINANCING?
362	107	345 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
363	6	345 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
364	98	345 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
365	28	345 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
366	3	345 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

Fortsetzung: Literaturrecherche

367 145 345 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

368 4 345 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

369 17 345 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

370 128 345 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))

371 39 345 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

372 0 345 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

373 5 345 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

374 1 345 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

375 4 345 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

376 19 345 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?

377 691 346 TO 376

378 3 345 AND CT=PHARMACOECONOMICS

379 122 345 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)

380 691 377 TO 379

381 624 check duplicates: unique in s=380

382 2325844 70

383 53304 382 AND CT D PREVENTION

384 41192 382 AND CT D PROPHYLAXIS

385 3983 382 AND CT D HEALTH PROMOTION

386 1942 382 AND CTG D PRAEVENTION?

387 218689 382 AND ?PREVENTION?

388 23462 382 AND ?PROPHYLAX?

389 5883 382 AND HEALTH PROMOTION#

390 3874 382 AND (?PRÄVENTION## OR ?PRAEVENTION##)

391 129 382 AND (?FRÜHERKENNUNG## OR ?FRUEHERKENNUNG##)

392 255077 383 TO 391

393 2649 392 AND CT D ECONOMICS

394 2476 392 AND CTG D ÖKONOMIE

Fortsetzung: Literaturrecherche

395	592	392 AND CT D SOCIOECONOMICS
396	222	392 AND CT D MODELS, ECONOMIC
397	7165	392 AND CT D ECONOMIC ASPECT
398	6013	392 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
399	6004	392 AND CT D HEALTH ECONOMICS
400	8060	392 AND CT D COST?
401	1947	392 AND CTG D KOSTEN?
402	3940	392 AND CT D EFFICIENCY?
403	2727	392 AND CT D COST ANALYSIS
404	11326	392 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
405	17	392 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
406	1425	392 AND EFFICIENC?
407	362	392 AND ECONOMIC EVALUATION?
408	101	392 AND HEALTH CARE FINANCING?
409	3371	392 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
410	212	392 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
411	4117	392 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
412	605	392 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
413	93	392 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
414	2990	392 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
415	64	392 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
416	390	392 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
417	4005	392 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
418	1337	392 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
419	4	392 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

Fortsetzung: Literaturrecherche

420 34 392 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

421 21 392 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

422 21 392 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))

423 677 392 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?

424 20590 393 TO 423

425 84 392 AND CT=PHARMACOECONOMICS

426 2796 392 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)

427 20665 424 TO 426

428 113 46 HTA-Dokumente

429 1213 344 medizinische Dokumente

430 624 381 ökonomische Dokumente

f 428 1912 Dokumente bearbeitet
to 430

431 Anzahl Hits 1912 ch dup

2 Duplikate entfernt

432 1910 check duplicates: unique in s=431

5.5 Checklisten für die Bewertung der medizinischen Wirksamkeit

5.5.1. Studien zur oralen Supplementation und Infusion von antioxidativen Vitaminen

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1					
Titel: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial.					
Autoren: Boaz, M; Smetana, S; Weinstein, T; Matas, Z; Gafer, U; Iaina, A; Knecht, A; Weissgarten, Y; Brunner, D; Fainaru, M; Green, MS					
Quelle: Lancet 356 (2000). Nr. 9237, S. 1213-1218.					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserie)				
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1		
Titel:		Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients.		
Autoren:		Chao, JcJ; Yuan, MD; Chen, PY; Chien, SW		
Quelle:		Journal of nutritional biochemistry 13 (2002). Nr. N11, S. 653-663		
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input checked="" type="checkbox"/> Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>		
		Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung				
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts				
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1		
Titel:		Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis.		
Autoren:		Khajehdehi, P		
Quelle:		Scandinavian Journal of urology and nephrology 34 (2000). S. 62-66.		
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input checked="" type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>		
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung				
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts				
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>	

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1				
Titel: Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study.				
Autoren: Mann, JF; Lonn, EM; Yi, Q; Gerstein, HC; Hoogwerf, BJ; Pogue, J; Bosch, J; Dagenais, GR; Yusuf, S				
Quelle: Kidney international 65 (2004). Nr. 4, S. 1375-1380				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung				
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts				
QA	1. War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1				
Titel: Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients.				
Autoren: Mune, M; Yukawa, S; Kishino, M; Otani, H; Kimura, K; Nishikawa, O; Takahashi, T; Kodama, N; Saika, Y; Yamada, Y				
Quelle: Kidney international. Supplement 71 (1999). S. 126-129.				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall- <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> kontrollstudie:				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung				
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts				
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis.			
Autoren:		Roob, JM; Khoschorur, G; Tiran, A; Horina, JH; Holzer, H; Winklhofer-Roob, BM			
Quelle:		Journal of the American Society of Nephrology: JASN 11 (2000). Nr. 3, S. 539-549.			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients.			
Autoren:		Tarnag, DC; Liu, TY; Huang, TP			
Quelle:		Kidney international 66 (2004). Nr. 2, S. 820-831			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1					
Titel:		Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients.					
Autoren:		Williams, MJA; Sutherland, WHF; McCormick, MP; De, J; McDonald, JR; Walker, R					
Quelle:		Nephrology Dialysis Transplantation 16 (2001). Nr. 6, S. 1251-1255.					
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
		Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		C Intervention / Exposition					
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		D Studienadministration					
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		E Outcomemessung					
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		F Dropouts					
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		G Statistische Analyse					
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>							

5.5.2 Studien zur Supplementation durch Vitamin E-beschichtete Dialysemembranen

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized LDL in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers.			
Autoren:		Bufano, G; Usberti, M; Mandolfo, S; Malberti, F; Piroddi, M; Galli, F			
Quelle:		The International journal of artificial organs 27 (2004). Nr. 3, S. 214-221			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1				
Titel: Vitamin E-coated dialyzers reduce oxidative stress related proteins and markers in hemodialysis--a molecular biological approach.				
Autoren: Calò, LA; Naso, A; Pagnin, E; Davis, PA; Castoro, M; Corradin, R; Riegler, P; Cascone, C; Huber, W; Piccoli, A.				
Quelle: Clinical nephrology 62 (2004). Nr. 5, S. 355-361				
Dokumenttyp RCT: <input type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung				
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts				
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)						
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1						
Titel: Vitamin E-coated dialyzer reduces oxidative stress in hemodialysis patients.						
Autoren: Clermont, G; Lecour, S; Cabanne, JF; Motte, G; Guillaud, JC; Chevet, D; Rochette, L:						
Quelle: Free radical biology & medicine 31 (2001). Nr. 2, S. 233-241						
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall- <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> kontrollstudie: <input type="checkbox"/>						
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>						
Klas	A	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts						
QA	1.	War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse						
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>						

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients.			
Autoren:		Eiselt, J; Racek, J; Trefil, L; Opatrný, K, Jr.:			
Quelle:		Artificial organs 25 (2001). Nr. 6, S. 430-436.			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1							
Titel: Reduction of Oxidized Low-Density Lipoprotein by the Long-Term Use of Vitamin E-Coated Dialyzers in Hemodialysis Patients.							
Autoren: Hara, T; Takahashi, N; Kiyomoto, H; Aki, Y; Fujioka, H; Shokoji, T; Matsubara, K; Moriwaki, K; Kondo, N; Kiyomoto, K; Hirohata, M; Ishizu, T; Akiyama, K; Nishiyama, A; Ohmori, K; Kohno, M							
Quelle: Dialysis and Transplantation 33 (2004). Nr. 4, S. 197-207							
Dokumenttyp RCT: <input type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>							
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input checked="" type="checkbox"/>							
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechseln?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts							
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>							

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells.			
Autoren:		Kobayashi, S; Moriya, H; Aso, K; Ohtake			
Quelle:		Kidney international 63 (2003). Nr. 5, S. 1881-1887.			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)								
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1						
Titel:		Effects of LDL apheresis and vitamin E-modified membrane on carotid atherosclerosis in hemodialyzed patients with arteriosclerosis obliterans.						
Autoren:		Nakamura, T; Kawagoe, Y; Matsuda, T; Takahashi, Y; Sekizuka, K; Ebihara, I; Koide, H						
Quelle:		Kidney & blood pressure research 26 (2003). Nr. 3, S. 185-191.						
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input checked="" type="checkbox"/>	Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>			
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		B Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		C Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		D Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		E Outcomemessung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		F Dropouts						
QA	1.	War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		G Statistische Analyse						
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>						ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells.			
Autoren:		Pertosa, G; Grandaliano, G; Soccio, M; Martino, C; Gesualdo, L; Schena, FP			
Quelle:		Kidney international 62 (2002). Nr. 2, S. 602-610.			
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1			
Titel:		Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients.			
Autoren:		Tamg, DC; Huang, TP; Liu, TY; Chen, HW; Sung, YJ; Wei, YH			
Quelle:		Kidney international 58 (2000). Nr. 2, S. 790-799.			
Dokumenttyp		RCT: <input type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input checked="" type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcomemessung					
I	1. Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcomemessung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Dropouts					
QA	1. War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
G Statistische Analyse					
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)						
Bericht Nr.:		1304 / 02.0.1				
Titel:		Vitamin E-bonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure.				
Autoren:		Tsuruoka, S; Kawaguchi, A; Nishiki, K; Hayasaka, T; Fukushima, C; Sugimoto, K; Saito, T; Fujimura, A				
Quelle:		American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 39 (2002). Nr. 1, S. 127-133				
Dokumenttyp		<input checked="" type="checkbox"/> RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fallkontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer			Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme						
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition						
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration						
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcomemessung						
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts						
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse						
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: <input checked="" type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen						

Checkliste 2a: Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.: 1304 / 02.0.1							
Titel: Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients							
Autoren: Usberti, M; Gerardi, G; Bufano, G; Tira, P; Micheli, A; Albertini, A; Floridi, A; Di, L; Galli, F							
Quelle: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 40 (2002). Nr. 3, S. 590-599							
Dokumenttyp RCT: <input type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input checked="" type="checkbox"/> Fall- <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kontrollstudie:							
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>							
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme							
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention / Exposition							
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration							
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcomemessung							
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Dropouts							
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse							
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>							

5.6 Checkliste für die ökonomische Bewertung

Checkliste 3

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
Analysenmethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? 16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		
Diskontierung		
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert? 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? 33. Wurden die Diskontraten angegeben? 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?		
Ergebnispräsentation		
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben? 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?		

Fortsetzung: Checkliste 3

Checkliste methodischen Qualität	
<p>Behandlung von Unsicherheiten</p> <p>42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?</p> <p>45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?</p> <p>46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?</p> <p>47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?</p>	
<p>Diskussion</p> <p>48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?</p> <p>49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?</p> <p>52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?</p> <p>53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?</p> <p>54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?</p>	
<p>Schlussfolgerungen</p> <p>55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?</p> <p>56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?</p>	

5.7 Extraktionstabellen

5.7.1 Studien zur oralen Supplementation und Infusion von antioxidativen Vitaminen

Quelle	Boaz 2000, SPACE-Studie
Fragestellung	Auswirkung von hochdosierter Vitamin E-Supplementierung auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Hämodialysepatienten, die bereits eine kardiovaskuläre Vorerkrankung zeigen.
Ort der Rekrutierung und Setting	Fünf Dialysezentren, die der Sackler Medical Faculty, Tel Aviv University angegliedert sind (E Wolfson Medical Centre, Ichilov Hospital Medical Centre, Rabin Medical Centre-Golda Campus, Asaf Harofeh Medical Centre, Chaim Sheba Medical Centre) und einem Dialysezentrum, das dem nationalen Gesundheitsorganisation angehört (Nephromor Givatayim)
Zeitraum der Rekrutierung	Zwischen dem 1. November 1997 und dem 1. Januar 1998
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie mit verdeckter Allokation
Evidenzniveau	I
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Hämodialysealter von mindestens drei Monaten und eine wöchentliche Dialysezeit von mindestens zwölf Stunden. Alter zwischen 40 und 75 Jahre. Kardiovaskuläre Vorerkrankung. Ausschlusskriterien: Antikoagulanteneinnahme, Krebserkrankungen, Lebererkrankungen, Einnahme von Lipidsenkern während der letzten acht Wochen, Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaften während der Studiendauer
Anzahl Zentren	5
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Orale Vitamin E –Dosis von 800 IU/Tag in zwei Kapseln a 400 IU
Intervention Kontrolle	Placebo, das dem Erscheinungsbild des Vitaminpräparats entspricht
Zuweisung der Intervention	Randomisierte, verdeckte Zuweisung der Patienten, die nach Geschlecht und Alter (in Fünf-Jahres-Kategorien) stratifiziert wurden
Art der Randomisierung	Computergenerierte Auslosung der Patienten eines Stratums, für jedes Dialysezentrum wurde separat randomisiert
Verblindung	Ärzte und Patienten
Follow-Up	Ab dem Zeitpunkt der Rekrutierung bis zur Feststellung eines definierten Ereignisses. Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 519 Tage. Die Spannweite des Follow-Up umfasst einen Zeitraum von zehn bis 763 Tagen. Bei Untergruppen (n= 15) aus den zwei Behandlungsgruppen wurden alle sechs Monate bis zum Ende der Studie die Vitamin E-Konzentration im Serum bestimmt.
Primäre Zielgrößen	Kombinierte Ereignisrate aus akutem Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), Schlaganfall, peripherer vaskulärer Erkrankung und instabiler Angina
Sekundäre Zielgrößen	Akuter Myokardinfarkt (tödlich oder nicht-tödlich), kardiovaskuläre Mortalität (tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Tod), Gesamtmortalität, Schlaganfall, periphere vaskuläre Erkrankung und instabile Angina
Statistische Analyse	Die Fallzahlplanung wurde angegeben. Für kontinuierliche Daten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben zur Überprüfung von Differenzen in den Variablen der zwei Gruppen angewandt. Differenzen in kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft, falls die Besetzungszahlen zu niedrig waren mit Pearson's Chi-Quadrat mit Yates Korrektur. RR wurden für alle primären und sekundären Endpunkte berechnet und mit 95 %-KI angegeben. Der Behandlungseffekt auf den primären Endpunkt wurde durch Überlebenszeitanalyse mit der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test dargestellt. Mit einem Cox- Regressionsmodell wurde der Behandlungseffekt adjustiert gegenüber dem gegenwärtigen Raucherstatus und einem Interaktionsterm von Vitamin E und Rauchen. Differenzen bei den Nebenwirkungen und der Gesamtmortalität sowie der nichtkardiovaskulären Mortalität wurden mit dem Chi-Quadrat überprüft und das RR berechnet.
Anzahl eligibler Patienten	243

Fortsetzung: Boaz 2000, SPACE-Studie

Quelle	Boaz 2000, SPACE-Studie
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Placebo: 99 Vitamin E: 97
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	196
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Beschrieben wurden Alter, Geschlecht, Art der Nierenerkrankung, Bluthochdruck, Diabetes, Rauchgewohnheit, Art der kardiovaskulären Vorerkrankung, frühere Revaskularisation, relevante Blutparameter wie Vitamin E-Konzentrationen, Hämoglobin, MDA, Parathormon, Cholesterin und Medikation.
Vergleichbarkeit	Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Beim Raucherstatus traten jedoch deutliche Unterschiede auf. 24,7 % bei Vitamin E und 14,1 % in Placebogruppe. Die Begleitmedikation war vergleichbar.
Ergebnisse	<p>Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei folgenden primären Zielgrößen gefunden: 15 (16 %) der 97 Patienten unter Vitamin E-Supplementation wiesen einen Endpunkt der kombinierten Ereignisrate auf und 33 (33 %) der 99 Patienten unter Placebo. Das RR beträgt demnach 0,46 (95 %KI 0,27-0,78) $p = 0,014$.</p> <p>5 (5,1 %) der Patienten unter Vitamin E-Supplementation erlitten einen (nicht-tödlichen) Myokardinfarkt und 17 (17,2 %) der Patienten unter Placebo: RR: 0,3 (95 %KI 0,11-0,78) $p = 0,016$. Dabei beziehen sich die Angaben auf die jeweilige Zielgröße ohne plötzliche Todesfälle. Unter Einbeziehung der plötzlichen Todesfälle bleibt hier ein signifikanter Unterschied bestehen (0,54 (0,33-0,89) $p = 0,016$) bzw. 0,45 (0,20-0,99) $p = 0,04$. Alle anderen Zielgrößen (tödlicher Myokardinfarkt, tödlich verlaufender Schlaganfall und plötzlicher Tod) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Das Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung gegenüber dem Rauchstatus zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben bezogen auf die kombinierte Ereignisrate unter Vitamin E-Supplementation größer ist, als ohne: RR: 0,44 (0,2-2,09), $p = 0,02$. Die Kaplan-Meier-Kurve für die kombinierte Ereignisrate unterschied sich signifikant ($p = 0,014$).</p> <p>Die Zahl der aufgetretenen Myokardinfarkte unterschied sich signifikant RR: 0,30 (0,10-0,80), $p = 0,016$ bzw. unter Einschluss der plötzlichen Todesfälle RR: 0,45 (0,20-0,99), $p = 0,04$. Die Anzahl der tödlich verlaufenen Myokardinfarkte unterschied sich jedoch nicht mehr signifikant RR: 0,26 (0,06-1,17), $p = 0,1$. bzw. unter Einschluss der plötzlichen Todesfälle RR: 0,57 (0,20-1,60), $p = 0,3$. Die Kaplan-Meier-Kurven für Myokardinfarkt der beiden Behandlungsgruppen unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,01$). Allerdings ist dieser Effekt in der Coxregression mit Adjustierung auf aktuelle Rauchgewohnheiten nicht mehr als signifikant nachzuweisen RR: 0,36 (0,12-1,08) $p = 0,1$. Alle anderen sekundären Zielgrößen (tödlicher Myokardinfarkt, tödlich verlaufender Schlaganfall und plötzlicher Tod) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
Schlussfolgerung der Autoren	Die Studie zeigt, dass eine Vitamin E-Supplementation von 800 IU/Tag bei Hämodialysepatienten alle kardiovaskulären Ereignisse und die Zahl der Myokardinfarkte reduziert.
Kommentar	Adäquates Randomisierungsverfahren, Fallzahlplanung, genügend langes Follow-Up, adäquate statistische Analysen

IU = International Units. KI = Konfidenzintervall. MDA = Malondialdehyd. RR = Relatives Risiko.

Quelle	Chao et al. 2002
Fragestellung	Auswirkung von Vitaminsupplementierung auf das antioxidative System gemessen anhand der Konzentration der Antioxidantien im Blut, dem Gesamtstatus der Antioxidantien und der Lipidperoxidation bei Hämodialysepatienten und der Effekte nach der Beendigung der Supplementation
Ort der Rekrutierung und Setting	Taipeh Universitätsklinik
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Nicht-randomisierte placebokontrollierte, doppelblinde, prospektive Interventionsstudie
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschluss: Hämodialysedauer von mindestens drei Monaten. Ausschluss: akute Erkrankungen, schwere Diabetes, übermäßig hoher Blutdruck (> 150 / 95 mmHg während der Dialyse), Leber-, Atemwegs- oder Infektionskrankheiten, Übergewicht, drastische Gewichtsschwankungen, Hormonersatztherapie, starkes Rauchen, vegetarische Ernährung, Drogen- oder Alkoholkonsum, übermäßiger Kaffee- oder Teekonsum (> drei Tassen) in den letzten drei Monaten, Einnahme von Nahrungsergänzungsmittel wie Vitamine, Antioxidantien, Kräuter oder Fischöl in den letzten drei Monaten
Anzahl Zentren	1
Anzahl Gruppen	4 (Anmerkung: 5. Gruppe: gesunde Patienten ohne Hämodialyse und ohne Intervention für Fragestellung nicht von Interesse)
Intervention Verum 1	Orale Gabe von Vitamin E, 400 mg nach der Dialysesitzung sechs Wochen lang
Intervention Verum 2	Orale Gabe von Vitamin C, 400 mg, nach der Dialysesitzung sechs Wochen lang
Intervention Verum 3	Orale Gabe von Vitamin C+E je 400 mg nach der Dialysesitzung sechs Wochen lang
Intervention Kontrolle	Orale Gabe von Placebo 400 mg Stärke nach der Dialysesitzung sechs Wochen lang
Zuweisung der Intervention	Keine Randomisierung; Die Gruppen wurden hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter, Schweregrad der Erkrankung, medikamentöser Therapie und Dauer der Dialyseabhängigkeit gematcht Keine Angabe, ob es sich um konsekutive Patienten handelte
Art der Randomisierung	Nicht relevant
Verblindung	Ärzte und Patienten
Follow-Up	Sechs Wochen Supplementation und bis vier Wochen nach Beendigung der Supplementation Messungen. Messungen nach drei, sechs, acht, zehn Wochen.
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlplanung
Sekundäre Zielgrößen	Vitamin C-Konzentration, Vitamin E-Konzentration, antioxidativer Gesamtstatus, Konzentration der Lipidperoxide (MDA und 4-HNA) im Blutplasma, reduziertes Glutathion in Erythrozyten
Statistische Analyse	Zum Vergleich von Proportionen wurde der Qui-Quadrat-Test, zu Prae-Post-Vergleichen von Mittelwerten innerhalb der Gruppen wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt, zum Vergleich der Mittelwerte zwischen den vier Gruppen zu verschiedenen Messzeitpunkten ein verallgemeinertes lineares Modell. Die Modellbildung wird nicht beschrieben. Post-Hoc-Vergleiche zwischen den Gruppen mit „Fisher's least differences test“.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Placebo: 8 Vitamin C: 10 Vitamin E: 10 Vitamin C + E: 10
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Verschiedene Anzahl zu verschiedenen Messzeitpunkten Nach sechs Wochen: Placebo: 8,, Vitamin C: 10, Vitamin E: 8 Vitamin C + E: 9 Nach zehn Wochen: Placebo 7: Vitamin C: , Vitamin E: 8, Vitamin C + E: 9
Dropouts	Einer in Placebogruppe (verstorben), einer in Vitamin C-Gruppe (schlechter Gesundheitszustand), zwei in Vitamin E-Gruppe (schlechter Gesundheitszustand), einer in Vitamin C + E-Gruppe (verlegt)

Fortsetzung: Chao et al. 2002

Quelle	Chao et al. 2002
Patientencharakteristika	Beschrieben wurden Alter, Geschlecht, Anteil mit kardiovaskulären Erkrankungen (nicht definiert), Diabetes mellitus, Erythropoetintherapie, BMI, Dauer der Dialyseabhängigkeit, Plasmaalbuminkonzentration, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Vitamin C-Konzentration im Plasma. Es wurde eine ausführliche Dokumentation der Nahrungsaufnahme durchgeführt.
Vergleichbarkeit	Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Erythropoetintherapie, dem Dialysealter, Plasma Albumin, Triglyceriden und Cholesterin zwischen den Gruppen nachgewiesen, jedoch ergaben sich klinisch deutliche Unterschiede beim Alter und Erythropoetin. Bei den Vitamin C-Konzentrationen wurden keine Angaben zur statistischen Unsicherheit zwischen den Gruppen gemacht, jedoch deutliche klinische Unterschiede
Ergebnisse	Nach drei und sechs Wochen hatten alle Gruppen mit Vitaminsupplementation höhere Glutathionkonzentrationen vor und nach der Dialyse als die Placebogruppe. Auch innerhalb der Gruppen war ein statistisch signifikanter Anstieg zu diesen Messzeitpunkten zu verzeichnen. Zu den Messzeitpunkten nach Beendigung der Supplementation nach acht und zehn Wochen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe Hinsichtlich des antioxidativen Gesamtstatus unterschieden sich die drei Vitamin-supplementierten Gruppen nach sechs Wochen ebenfalls statistisch signifikant von der Placebogruppe durch höhere Werte. Nach zehn Wochen unterschieden sich die Werte zwischen den Gruppen hingegen nicht mehr statistisch signifikant. Hinsichtlich der Plasmalipidperoxidation waren die Werte bei den Vitamin-supplementierten Gruppen signifikant niedriger als in der Placebo- und bei den Vitamin-supplementierten Gruppen auch gegenüber den Ausgangswerten. Nach zehn Wochen hatten die Vitamin E- und die Vitamin C + E- statistisch signifikant niedrigere Werte als die Placebo und die Vitamin C-Gruppe
Schlussfolgerung der Autoren	Vitamin C + E-Supplementation dreimal pro Woche sechs Wochen lang kann die Vitamin C-, Erythrozyten-Glutathionkonzentration und der antioxidative Gesamtstatus zumindest auf ein normales Niveau erhöhen bzw. die Lipidperoxidation zu senken. Die orale Applikation von kombinierten Vitamin C und E-Gaben ist hilfreich zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten durch die Verbesserung des antioxidativen Status bei Hämodialysepatienten
Kommentar	Dem Problem des multiplen Testens wird durch den angegebenen Test nicht adäquat Rechnung getragen, d. h. tatsächlich handelt es sich nicht wie angestrebt, um ein Signifikanzniveau von 0,05. Die kleinen Fallzahlen hingegen bewirken, dass statistisch nicht signifikante Unterschiede durchaus klinisch relevante Effekte bewirken könnten. Die Modellbildung und die Ergebnisse des generalisierten linearen Modells werden nicht dargestellt. Eine Verzerrung der Effektschätzer durch Störgrößen ist möglich. Die klinische Relevanz der oxidativen Stressmarker ist offen.

BMI= Body Mass Index. 4-HNE = 4-(hydroxy-2(E)-nonenal. MDA = Malondialdehyd.

Quelle	Khajehdehi 1998
Fragestellung	Effekte einer Vitaminsupplementation auf das Lipidprofil bei Hämodialysepatienten
Ort der Rekrutierung und Setting	Skandinavien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie
Evidenzniveau	Ila, Herabstufung wegen fehlenden Angaben zur Art der Randomisierung und zum Concealment
Ein- / Ausschlusskriterien	Keine direkte Angabe, Hämodilysepatienten, die nicht mit Vitaminen oder Lipidsenkern behandelt worden waren
Anzahl Zentren	Keine Angabe
Anzahl Gruppen	4
Intervention Verum 1	Vitamin C: 200 mg/Tag
Intervention Verum 2	Vitamin E: 200 mg/Tag
Intervention Verum 3	Vitamin D3: 50000 IU/Tag
Intervention Kontrolle	Placebo
Zuweisung der Intervention	Keine Angabe, ob verdeckt
Art der Randomisierung	Patienten
Verblindung	Keine
Follow-Up	Drei Monate
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlplanung
Sekundäre Zielgrößen	Serum Triglyceride, Cholesterin (total), LDL-c, HDL-c, Verhältnis von Triglyceride / HDL-c, LDL-c /HDL-c, Cholesterin / HDL-c
Statistische Analyse	Der Vergleich der Ergebnisse der vier Behandlungsgruppen wurde mit ANOVA durchgeführt, zum Vergleich der vorher-nachher Effekte in den jeweiligen Behandlungsgruppen wurde Student's-t-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Die Ergebnisse wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Der p-Wert wurde mit einem Wert < 0,05 als signifikant gewertet.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Vitamin C: 21 Vitamin E: 21 Vitamin D3: 21 Placebo: 21
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Vitamin C: 15 Vitamin E: 21 Vitamin D3: 15 Placebo: 14
Dropouts	19 (zwölf Patienten wurden transplantiert, vier vergaßen die Vitamineinnahme und zwei weigerten sich, die Vitamine weiterhin zu nehmen.)
Patientencharakteristika	Hämodialysepatienten mit einem Dialysealter von mindestens drei Monaten. 43 Männer und 41 Frauen mit einem medianen Alter von 31,4 Jahren. 54 % von ihnen waren niereninsuffizient aufgrund von Glomerulonephritis oder Pyelonephritis, 17 % hatten Diabetes, 13 % obstruktive Uropathie und 7 % polyzystische Nierenerkrankung. Bei neun Patienten war die Diagnose unklar. Bei 38 % der Patienten bestand Bluthochdruck, der hauptsächlich mit Kalziumkanalblockern kontrolliert wurden.
Vergleichbarkeit	Die Patientencharakteristika unterschieden sich nicht-statistisch signifikant zwischen den Gruppen hinsichtlich Alter; Geschlecht, Nierensteine (Nephrolithiasis). Statistisch signifikante Unterschiede bei Lipidwerten zu Beginn der Studie

Fortsetzung: Khajehdehi 1998

Quelle	Khajehdehi 1998
Ergebnisse	Beim Vergleich der vier Gruppen konnte eine positive Auswirkung der Vitamintherapie auf das Lipidprofil festgestellt werden: Vitamin D zeigte den größten Effekt auf das Serum-Triglyzeride 7,16 mmol/l vs. 6,41 mmol/l ($p = 0,001$), Vitamin C auf Cholesterin 6,23 mmol/l vs. 5,45 mmol/l ($p = 0,001$) und LDL-c 6,23 mmol/l vs. 5,45 mmol/l ($p = 0,0001$) und Vitamin E auf HDL-c 0,81 zu 0,93 ($p = 0,001$). Die Serumkonzentrationsverhältnisse von LDL-c zu HDL-c und Cholesterin zu HDL-c unter Vitamin C-Gabe sanken von 4,85 zu 4,11 ($p = 0,0001$) bzw. von 6,86 vs. 6,03 ($p = 0,0001$). Unter Vitamin D-Gabe reduzierte sich das Verhältnis von Triglyzeriden zu HDL-c 7,35 vs. 6,37 ($p = 0,0001$). Unter Vitamin E-Gabe reduzierte sich das Serumkonzentrationsverhältnis LDL-c zu HDL-c von 4,36 vs. 3,81 ($p = 0,003$). Bei den Analysen der Konzentrationsverhältnisse wurde nicht auf einen Vergleich zwischen den Interventionen und Placebo oder eine Gruppenvergleich eingegangen.
Schlussfolgerung der Autoren	Kurzzeittherapie mit den Vitaminen C, E und D3 ist eine sichere und effektive Methode zur Korrektur der Lipidabnormalität bei Hämodialysepatienten. Vitamin D war am effektivsten zur Senkung des Triglyzerid-Levels, Vitamin C zur Senkung des Cholesterins und des LDL-c –Levels und Vitamin E zur Erhöhung des HDL-c – Levels.
Kommentar	Die Gruppen unterscheiden sich bereits statistisch signifikant zu Beginn der Studie, keine Adjustierung für multiples Testen. Die statistische Auswertung zwischen den Gruppen fand nur selektiv statt. Bei den Konzentrationsverhältnissen wurde der Gruppenvergleich gänzlich vernachlässigt.

HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. IU = International Unit. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol.

Quelle	Mann 2004
Fragestellung	Post-Hoc-Analyse von Daten der HOPE-Studie zur Abschätzung der Effekte von Vitamin E-Supplementation auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz
Ort der Rekrutierung und Setting	Multizentrische internationale Studie in 19 europäischen, Nord- und südamerikanischen Staaten
Zeitraum der Rekrutierung	Ab 1993, keine genauen Angaben dazu
Studientyp	Post-Hoc-Analyse des „Vitamin E-Arms“ der HOPE-Studie, einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierte Studie mit 2 x 2-faktoriellem Design
Evidenzniveau	I
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Serumkreatinin-Werte zwischen 1,4 mg/dl und 2,3 mg/dl, 55 Jahre oder älter, kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine Koronarerkrankung, eine arterielle Verschlusskrankheit oder einen erlittenen Schlaganfall. Ebenfalls eingeschlossen wurden Diabetiker, wenn sie einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, Mikroalbuminurie hatten oder Raucher waren. Ausschlusskriterien: Nachgewiesene Proteinurie, ein Serumkreatinin von über 2,3 mg/dl, Patienten mit manifester Herzinsuffizienz und eingeschränkter Linksventrikelfunktion, Hyperkaliämie, unkontrollierter Bluthochdruck, Myokardinfarkt, instabiler Angina oder ein Schlaganfall, der im Zeitraum eines Monats vor Studienbeginn erlitten wurde. Patienten mit Unverträglichkeit von ACE-Hemmern oder Vitamin E.
Anzahl Zentren	267
Anzahl Gruppen	2 x 2
Intervention Verum 1	400 IU/Tag Vitamin E
Intervention Kontrollen	Placebo
Zuweisung der Intervention	Randomisiert
Art der Randomisierung	Nicht beschrieben
Verblindung	Nicht beschrieben
Follow-Up	Durchschnittlich 4,5 Jahre

Fortsetzung: Mann 2004

Quelle	Mann 2004
Primäre Zielgrößen	Kombinierte Ereignisse: Tod kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall
Sekundäre Zielgrößen	Gesamtmortalität, Revaskularisation, Hospitalisierungen wegen einer instabilen Angina pectoris oder einer Herzinsuffizienz und Entwicklung einer Nephropatie.
Statistische Analyse	Für diese Studie wurden nur die ursprünglichen Daten der „Intention-To-Treat“-Analyse verwendet. Differenzen der Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsgruppen wurden entweder mit dem t-Test (für kontinuierliche Daten) oder mit dem Chi-Quadrat-Test (für diskrete Daten) überprüft. Die Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse wurde durch die Cox-Regression, stratifiziert nach Studienzentrum, dargestellt. Die Überlebenszeitanalyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und mit dem Log-Rank-Test überprüft. Angabe von HR beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen.
Anzahl eligibler Patienten	993
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Vitamin E: 499 Placebo: 494
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	993 100 % der Daten der Vitamin E- und 99,9 % der Daten der Placebogruppe wurden am Ende der Studie ermittelt.
Dropouts	Vitamin E-Gruppe: 0 % Placebogruppe 0,1 %
Patientencharakteristika	Beschrieben wurden Alter, Geschlecht, Art der kardiovaskulären Vorerkrankung, das Vorliegen von Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung wie Bluthochdruck, Diabetes und Rauchgewohnheit, Basisdaten von Körpergewicht und -umfang, Herzfrequenz Blutdruck und Kreatinin und Medikation
Vergleichbarkeit	Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie unterschieden sich nicht-statistisch signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).
Ergebnisse	Insgesamt wurden 224 primäre und 585 sekundäre Zielgrößen ermittelt. In der Vitamin E-Gruppe wurde bei 115 (23 %) Teilnehmern ein Endpunkt der kombinierten Ereignisrate verzeichnet, in der Placebogruppe bei 109 (22,1 %) Teilnehmern. Die HR wird mit 1,03 ($p = 0,82$) angegeben. Damit lassen sich in dieser Kategorie keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die Raten der einzeln aufgeführten Ereignisse Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auch die Anzahl der sekundären Zielgrößen wies keine signifikanten Unterschiede auf. Die Gesamtmortalität in beiden Gruppen (85 in der Vitamin E- und 93 in der Placebogruppe) ($HR = 0,88$, $p = 0,40$) war ähnlich und nicht-signifikant unterschiedlich.
Schlussfolgerung der Autoren	Die These der Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen durch die Vitamin E- Supplementation bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz wird nicht bestätigt. Andere Risikofaktoren der frühzeitigen Atherosklerose wie Bluthochdruck und Hyperlipidämie sollten bei der Behandlung weiterhin berücksichtigt werden. Die Unterschiede zu den Ergebnissen der SPACE-Studie erklären sich die Autoren durch die unterschiedlichen Patientengruppen: (In der HOPE-Studie milde Niereinsuffizienz und geringere kardiovaskuläre Risikofaktoren, bei der SPACE-Studie Niereninsuffizienz im Endstadium und höhere kardiovaskuläre Risikofaktoren.
Kommentar	Da es sich hierbei um eine Post-Hoc-Analyse eines Teils einer Studie handelt, die von anderen Autoren ausführlich dargestellt wurde, wurden manche Daten hier nicht ausführlich dargestellt, z. B. sind keine Angaben zur „Intention-To-Treat“-Analyse vorhanden. Zu fehlenden Angaben wurde eine assoziierte Publikation von Yusuf et al. (1996) hinzugezogen. In der Ergebnistabelle wird von RR berichtet, während im Text HR angegeben sind. Die RR müssten jedoch auch HR sein.

ACE = Angiotensin Converting Enzyme. HR = Hazard Ratio. RR = Relatives Risiko.

Quelle	Roob 2000
Fragestellung	Schwächt eine Vitamin E-Supplementation den oxidativen Stress bei Hämodialysepatienten, der von intravenösen Eisengaben verursacht wird?
Ort der Rekrutierung und Setting	Österreich
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte Studie mit „Cross-Over“-Design und zwei Studienabschnitten
Evidenzniveau	Ila Herabstufung weil keine Angabe zum Concealment und zur Art der Randomisierung
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterium: Serumferritinkonzentrationen von < 100µg/l und / oder TSAT 20 % mindestens einen Monat vor dem Start der Studie Ausschlusskriterien nicht angegeben
Anzahl Zentren	Keine Angabe
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Studie A: Einzelne orale Gabe von 1200 IU Vitamin E sechs Stunden vor der Hämodialyse, Infusion eines Eisen (III) hydroxid- Sucrose Komplexes, die 30 Minuten nach Beginn begonnen und 20 Minuten nach Ende der Hämodialyse beendet wurde. Studie B: Einzelne orale Gabe von 1200 IU Vitamin E sechs Stunden vor der Hämodialyse, keine Eiseninfusion
Intervention Kontrolle	Studie A: Keine Gabe von Vitamin E, Infusion eines Eisen (III) hydroxid- Sucrose Komplexes, die 30 Minuten nach Beginn der Hämodialyse begonnen und 20 Minuten nach Ende der Hämodialyse beendet wurde. Studie B: keine Vitamin E-Gabe, keine Eiseninfusion
Zuweisung der Intervention	Keine Angabe
Art der Randomisierung	Keine Angabe
Verblindung	Keine Angabe
Follow-Up	Messungen zu Beginn der Eiseninfusion und zur 30., 60.,90.,135. und 180. Minute
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung angegeben
Sekundäre Zielgrößen	AUC (von 0 bis 180 min) der Raten von MDA zu Cholesterin und vom Gesamtperoxid zu Cholesterin, Plasma-Vitamin E-Konzentration, Verhältnis von Vitamin E zu Cholesterin, Plasma MDA-Konzentration, freies Eisen (Bleomycineisen)
Statistische Analyse	Für Studie A wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet um die Differenzen der Quotienten von MDA zu Cholesterin und vom Gesamtperoxid im Plasma zu Cholesterin zu analysieren. Verglichen wurden die AUC (0 bis 180 min) der Quotienten. Angegeben wurden Mittelwerte und Standardabweichungen. Der Vergleich der Patientencharakteristika zu Beginn der Studie und zum Vergleich der Lipidperoxidation in den verschiedenen Gruppen wurde mit zweifacher ANOVA und als Posttest Tukey durchgeführt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	22
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	22
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	22 Hämodialysepatienten, elf Männer und elf Frauen, die ein durchschnittliches Alter von 56,6 Jahren aufwiesen und sich dreimal pro Woche der Hämodialyse unterzogen. Das Dialysealter wurde mit einem Mittelwert von 3,5 ± 2,6 Jahren beschrieben. Alle Patienten erhielten während der Hämodialyse EPO in unterschiedlichen Dosen. Keiner nahm Vitamin E-Präparate ein.
Vergleichbarkeit	„Cross-Over“-Design an identischen Patienten, eventuell „Carry-Over“-Effekt

Fortsetzung: Roob 2000

Quelle	Roob 2000
Ergebnisse	Die AUC (0 bis 180 min) der Quotienten von MDA zu Cholesterin unter Vitamin E-Supplementation waren signifikant niedriger als die AUC (0 bis 180 min) ohne Vitamin E-Supplementation (Differenz von 10,3 ($\mu\text{mol MDA}/\text{mmol Cholesterin}$) x min, $p = 0,004$). Die AUC (0 bis 180 min) der Quotienten von Gesamtperoxid zu Cholesterin unter Vitamin E-Supplementation waren signifikant niedriger als die AUC (0 bis 180 min) ohne Vitamin E-Supplementation (Differenz von 3,18 (mmol Peroxidäquivalente /mmol Cholesterin) x min, $p = 0,002$).
Schlussfolgerung der Autoren	Eine einzelne Gabe von Vitamin E kann die Lipidperoxidation bei Hämodialysepatienten, die mit Eiseninfusionen behandelt werden, senken.
Kommentar	

AUC = Area Under the Curve. EPO = Erythropoetin. MDA = Malondialdehyd. TSAT = Transferrinsättigung.

Quelle	Tarng 2004
Fragestellung	Hat Vitamin C einen protektiven Effekt auf das 8-OHdG-Level in peripheren Lymphozyten bei chronischen Hämodialysepatienten?
Ort der Rekrutierung und Setting	Taiwan
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte, placebokontrollierte Studie
Evidenzniveau	I
Ein -/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: keine Angabe Ausschlusskriterien: Alter unter 20 Jahren, Dialysalter unter drei Monaten, Raucher, Patienten, die an Diabetes mellitus, Krebs oder an chronischen oder akuten Infektionen leiden, Einnahme von Vitamin E oder C, Patienten, die eine Eisensupplementation, ACE-Hemmer oder entzündungshemmende Medikamente bis drei Monate vor Beginn der Studie eingenommen haben.
Anzahl Zentren	2
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Intravenöse Vitamin C Gabe (300 mg) drei Mal pro Woche nach der Hämodialyse
Intervention Kontrolle	Placebo: Kochsalzlösung, ebenfalls intravenös
Zuweisung der Intervention	Randomisierte, verdeckte Zuweisung der Patienten
Art der Randomisierung	Computergenerierte Auslosung der Patienten, blockrandomisiert
Verblindung	Patienten
Follow-Up	Acht Wochen
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung angegeben
Sekundäre Zielgrößen	8-OHdG-Level, intrazelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und Genexpression von hOGG1 und hMTH1 in peripheren Lymphozyten
Statistische Analyse	Zum Vergleich der Daten zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest herangezogen und zum Vergleich der Häufigkeiten der Pearson's Chi-Quadrat-Test. Daten von mehr als zwei Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüft, gefolgt von multiplen Tests zum Vergleich zweier Gruppen. Der Wilcoxon-Vorzeichenstest wurde zum Vergleich der Daten, die zu Beginn der Studie erhoben und denen, die am Ende der Studie nach Behandlung mit Vitamin C oder Placebo erhoben wurden, herangezogen. Die Beziehung des 8-OHdG-Gehalts in der Lymphozyten DNA und den möglichen erklärenden kontinuierlichen Variablen wurde durch die Pearson's Korrelation dargestellt. p-Werte, die geringer als 0,05 waren wurden als signifikant festgelegt. Die Ergebnisse sind mit dem Mittelwert und den Standardabweichungen dargestellt. Die Werte für das Eisen im Serum waren nicht normalverteilt und sind als Mittelwerte mit Spannweiten dargestellt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe

Fortsetzung: Tarnig 2004

Quelle	Tarnig 2004
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Vitamin C= 30 Placebo = 30
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Vitamin C= 25 Placebo = 26
Dropouts	Neun (fünf der Behandlungs- und vier in der Placebogruppe) Die Gründe dafür waren Schlaganfall (1), Thrombose (3), Wechsel der Dialyseart (1) und Transplantation (1).
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer (31 Männer und 20 Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 59 ± 13 Jahre und ein Dialysealter von durchschnittlich 46 ± 37 Monate. Im Durchschnitt nahmen sie 92 U/kg/Woche Erythropoetin ein. Die Diagnosen für die Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen waren wie folgt: Glomerulonephritis (20), interstitielle Nephritis (10), Nephrosklerosis (9), polyzystische Nierenerkrankung (6) und unklassifizierte Nephropathie (6). Die Gruppen wurden unterteilt nach der Konzentration an Serumferritin < 500 µg/l oder ≥ 500 µg/l und nach der Transferrinsättigung (Quotient aus Eisen- und Transferrinkonzentration) < 50 % oder ≥ 50 %. Von allen Patienten wurden die tägliche Einnahme an Vitamin C, die Konzentrationen an Hämoglobin und C-reaktivem Protein erhoben.
Vergleichbarkeit	Keine signifikanten Unterschiede für die erhobenen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 1, S. 824).
Ergebnisse	Die Konzentration an 8-OHdG nahm in der Gruppe mit Vitamin C- Supplementation nach acht Wochen signifikant ab (22,9 zu 18,8/10 ⁶ dG, p < 0,01. Auch nach einer Analyse in Subgruppen (1. Patienten mit Ferritinwerten < 500 µg/l und Patienten mit Ferritinwerten ≥ 500 µg/l, 2. Patienten mit einer Transferrinsättigung < 50 % und Patienten mit einer Transferrinsättigung ≥ 50 %) ergaben sich signifikante Unterschiede (p < 0,05). Für die Placebogruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die univariate Analyse ergab eine Korrelation zwischen dem Anstieg des Plasma Ascorbats und der Reduzierung der 8-OHdG Konzentration (r = -0,649, p < 0,005). Die intrazelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies war nach acht Wochen in der Vitamin C-Gruppe signifikant reduziert (35 ± 33 % vs. 7 ± 15 %, p < 0,05). Für die Placebogruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Das Level von mRNA-hOGG1 nach einer 24-stündigen Vitamin C-Gabe erwies sich als verstärkt exprimiert (p < 0,05), das von hMTH1 jedoch nicht. Es wurden keine statistisch belegten Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt.
Schlussfolgerung der Autoren	Vitamin C-Supplementation bei Hämodialysepatienten kann das 8-OhdG-Level in peripheren Lymphozyten und die intrazelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies senken und die Genexpression von hOGG1 zur Basenreparatur erhöhen. Es ergab sich kein Hinweis auf einen in-vivo pro-oxidativen Effekt von Vitamin C auf die Oxidation lymphozytischer DNA-Basen, auch nicht im Fall erhöhter Eisenwerte.
Kommentar	Nur Prä-Post-Vergleiche innerhalb der Gruppen. Keine Intragruppenvergleiche.

8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. hOGG1 = 8-oxoguanine-DNA-Glykosylase. ACE = Angiotensin Converting Enzym. DNA = Deoxyribonucleic Acid. hMTH1 = human MutT homologe. mRNA = Messenger Ribonucleic Acid.

Quelle	Williams 2001
Fragestellung	Verbessert eine Vitamin C-Supplementation die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit erfolgter Nierentransplantation?
Ort der Rekrutierung und Setting	Neuseeland
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte, Placebokontrollierte Studie, „Cross-Over“-Design
Evidenzniveau	Ila, Herabstufung wegen fehlenden Angaben zur Art der Randomisierung und zum Concealment
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: stabile Funktion des Nierentransplantats und Serumkreatinin < 210 µmol/l. Ausschlusskriterien: keine explizite Angabe (keine Raucher, keine Diabetiker, keine kardiovaskulären Erkrankungen)
Anzahl Zentren	Keine Angabe
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Einzelne orale Vitamin C-Gabe (2 g)
Intervention Kontrolle	Placebo
Zuweisung der Intervention	Keine Angabe zum Concealment
Art der Randomisierung	Keine Angabe
Verblindung	Doppelt
Follow-Up	Zwei Stunden
Primäre Zielgrößen	Endothelabhängige "flow mediated dilation" und nitroglycerininduzierte, endothelunabhängigen Vasodilatation in der Brachialarterie gemessen jeweils zwei Stunden vor der Vitamingabe und zwei Stunden danach mit Ultraschall.
Sekundäre Zielgrößen	Gesamtcholesterin-Konzentration, „lag time“ der Lipoproteinoxidation im Serum, LDL-Konzentration, HDL-Konzentration, Herzfrequenz, Gefäßgröße, Blutfluss zu Beginn und nach induzierter Ischämie
Statistische Analyse	Die Fallzahl wurde unter der Voraussetzung des „Cross-Over“-Designs so kalkuliert dass eine 80 %ige Power auf dem 5 % Niveau erreichbar ist, wenn eine 2 %ige Verbesserung der arteriellen Reaktivität nach einer Vitamin C-Gabe nachgewiesen wird. Deskriptive Statistik mittels Mittelwert und Standardabweichung, Für alle Vergleichstest der Studie wurde die zweifache Varianz-analyse für wiederholte Messungen mit Korrektur der Baselinedaten angewandt. Die Korrelation zwischen dem Vitamin C und der „lag time“ wurde mit der Spearman Rang Korrelation getestet.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	13
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	13
Dropouts	Keine
Patienten-charakteristika	Die Studienteilnehmer (neun Männer und vier Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 48 ± 12 Jahre, der Blutdruck lag bei 141 ± 15 mmHg (systolisch) / 87 ± 8 mmHg (diastolisch). Der BMI war durchschnittlich 27,7 ± 3,3 kg/m ² und das Serumkreatinin war 126 ± 40 µmol/l. Zu Beginn der Studie wurden die Werte von Vitamin C, der „lag time“, von Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-cCholesterin und von Triglyceriden erhoben. Daneben die Herzfrequenz, die Gefäßgröße, der Blutfluss und der hyperämische Fluss. Die Begleitmedikation wurde dokumentiert: Zwölf Patienten erhielten Immunsuppressiva, zehn ACE-Hemmer, ein Patient zyklische Diuretika, acht erhielten Kalziumantagonisten, drei Betablocker und vier Statine

Fortsetzung: Williams 2001

Quelle	Williams 2001
Vergleichbarkeit	Der Blutdruck wurde als vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen beschrieben, ebenfalls waren die Konzentrationen an Lipoproteinen und Triglyzeriden zu Beginn der Studie bei den Teilnehmern vergleichbar. Die Herzfrequenz, die Gefäßgröße und der Blutfluss unterschieden sich statistisch nicht-signifikant zwischen den vier Gruppen (Placebo vs. Vitamin C, vor und nach der induzierten Ischämie). Klinisch jedoch zum Teil deutliche Unterschiede
Ergebnisse	Unter der Vitamin C-Gabe war ein signifikanter Anstieg der endothelabhängigen Vasodilatation im Vergleich zum Placebo zu verzeichnen ($1,6 \pm 2,6$ vs. $4,5 \pm 2,5$ % und $1,9 \pm 1,5$ vs. $1,8 \pm 2,5$ %, $p = 0,003$). Unter Einbezug der Werte Gefäßgröße, Blutfluss vor und nach der induzierten Ischämie zu Beginn der Studie, blieb die Signifikanz erhalten. Die nitroglycerininduzierte endothelunabhängigen Vasodilatation war nicht-signifikant unterschiedlich unter Placebo und unter Vitamin C-Gabe ($10,5 \pm 4,8$ vs. $11,4 \pm 6,6$ % und $9,9 \pm 5,9$ vs. $12,2 \pm 5,2$ %, $p = 0,46$). Der Anstieg der Vitamin C-Konzentration im Plasma war signifikant mit der „lag-time“ der Lipoproteinoxidation im Serum korreliert ($r = 0,60$, $p = 0,03$)
Schlussfolgerung der Autoren	Vitamin C kann die endothelabhängige „flow mediated dilation“ Vasodilatation wesentlich verbessern und die Resistenz der Lipoproteine gegenüber einer Oxidation in Nierentransplantierten Patienten verbessern.
Kommentar	Patienten erhielten eine Vielzahl von Medikamenten, die Einfluss auf den Effekt haben, aber bei der statistischen Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nicht berücksichtigt werden konnten

ACE = Angiotensin Converting Enzym. BMI = Body Mass Index. HDL = High Density Lipoprotein. LDL = Low Density Lipoprotein.

5.7.2 Studien zur Supplementation durch Vitamin E-beschichtete Dialysemembranen

Quelle	Bufano 2004
Fragestellung	Beeinflusst eine Dialyse mit CLE die Plasmakonzentrationen an oxLDL-Ab, gegen den vWF und gegen TM?
Funktion des Biomarkers	Der vWF und TM sind prothrombotische und antithrombotische Faktoren, die als Marker für eine Endothelschädigung fungieren
Ort der Rekrutierung und Setting	Italien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte Studie, mit „Cross-Over“ für Teilpopulation
Evidenzniveau	Ila-Abwertung, da keine Angaben zur Art der Randomisierung und zum Concealment
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Dialysealter von mindestens zwölf und höchstens 45 Monaten, Dialyse mit CLS von mindestens drei Monaten Ausschlusskriterien: Dialysealter > 45 Monate, infektiöse oder akute Infektionserkrankungen, Lambert-Eaton-Syndrom, Vaskulitis, periphere arterielle Ischämie, Angina, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall, schwerer unkontrollierbarer Bluthochdruck, fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Wechsel der Dialysemembran von einer CLS (Cuprammonium Rayon) zu einer CLE für einen Zeitraum von sechs Monaten, acht randomisiert ausgewählte Studienteilnehmer wieder zurück zu Cuprammonium Rayon Membran für sechs weitere Monate
Intervention Kontrollen	Dialyse nur mit CLS (Cuprammonium Rayon)
Zuweisung der Intervention	Randomisiert, keine Angabe zum Concealment
Art der Randomisierung	Gematcht nach Alter, Geschlecht, Komorbidität, ursächlicher Grunderkrankung, Rauchstatus und Dialysealter
Verblindung	Keine Angabe
Follow-Up	Sechs Monate + sechs Monate für Teilpopulation
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlplanung
Sekundäre Zielgrößen	Konzentrationen im Plasma von oxLDL-Ab, vWF und von TM, Vitamin E-Konzentration
Statistische Analyse	Die Daten wurden mit Mittelwerten und der Standardabweichung dargestellt. Unterschiede in den Gruppen zu Beginn der Studie wurden mit dem Student-t-Test und dem nicht-parametrischen einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Unterschiede in den Ergebnissen der wiederholten Messungen wurden mit dem Mann-Withney-U-Test überprüft. Mögliche Assoziationen zwischen den verschiedenen Parametern wurden mit einem multiplen Regressionsmodell analysiert.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	kVM = 16 CLE = 16
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	32
Dropouts	Keine Angabe
Patientencharakteristika	Das Durchschnittsalter der Hämodialysepatienten betrug $58,3 \pm 7,0$ Jahre, das Dialysealter $30,1 \pm 10,0$ Monate. Die Diagnosen waren wie folgt: Glomerulonephritis (10), interstitielle Nephritis (10), polyzystische Nierenerkrankung (8) chronische Pyelonephritis (8), unspezifische Nephropathie (2) und unklare Diagnose (4). Von allen Patienten wurden die Konzentrationen an Cholesterin, LDL-c, HDL-c, Vitamin E, ox-LDL-Ab, TM und des vWF erhoben.

Fortsetzung: Bufano 2004

Quelle	Bufano 2004
Vergleichbarkeit	Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der gemessenen Parameter wurde nicht durch statistische Analyse bewiesen, die Werte sind aber nahezu identisch.
Ergebnisse	In der Gruppe, die mit CLE dialysiert wurde, sanken die Konzentrationen des vWF ($101,1 \pm 7,5$ % zu $76,7 \pm 18,5$ %; $p = 0,001$) und der Autoantikörper gegen oxLDL-Ab (von 472 ± 287 zu 264 ± 199 mU/ml; $p = 0,0001$). Die Konzentrationen des TM sanken nicht. Die Vitamin E-Konzentrationen stiegen an (von $4,40 \pm 0,81$ zu $7,81 \pm 1,16$ µg/mg Cholesterin). Die acht Studienteilnehmer, die nach sechs Monaten Dialyse mit Zellulose- wieder auf Vitamin E-beschichtete Membran umgestellt wurden, zeigten nach weiteren sechs Monaten eine Zunahme der Konzentrationen des vWF ($74,3 \pm 15,6$ % zu $96,5 \pm 16,3$ %; $p = 0,001$) und der oxLDL-Ab (von 261 ± 128 zu 585 ± 183 mU/ml; $p = 0,0001$). Die multiple Regression zwischen vWF und oxLDL-Ab und den absoluten Vitamin E-Konzentrationen zeigte, dass Änderungen in vWF- und oxLDL-Ab-Konzentrationen signifikant vom Ansteigen der alpha-tocopherol-Konzentration beeinflusst werden ($r^2 = 0,680$ $p < 0,001$ zu oxLDL und $r^2 = 0,42$ $p < 0,01$ zu vWF). Die Konzentrationen von vWF und TM waren positiv mit dem Dialysealter korreliert: $r^2 = 0,54$, $p < 0,005$ und $r^2 = 0,66$, $p < 0,0001$. Nach der Umstellung der CLE auf die CLS bei acht Patienten stiegen die Konzentrationen an oxLDL-AB und vWF wieder an: 261 ± 128 zu 585 ± 183 mU/ml und $74,3 \pm 15,6$ % zu $96,5 \pm 16,3$ % (jeweils gemessen nach zwei und sechs Monaten) In der Gruppe, die mit CLS dialysiert wurde, wurden keine Änderungen der relevanten Konzentrationen festgestellt.
Schlussfolgerung der Autoren	Die CLE kann einige Anzeichen an Schäden der LDL und des Endothels reduzieren.
Kommentar	Es bleibt unklar, ob der Mann-Whitney-Test zum Gruppenvergleich oder zum Vergleich der verschiedenen Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe verwendet wurde, was unzulässig wäre.

CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. CLS = Zellulosemembran. HDL-c = High Density Lipoprotein Cholesterol. KVM = Konventionelle Vergleichsmembran. LDL-c = Low Density Lipoprotein Cholesterol. oxLDL-AB = Autoantikörper gegen oxidiertes LDL. TM = Thrombomodulin. vWF = von Willebrand Faktor

Quelle	Calo 2004
Fragestellung	Reduziert eine Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran den oxidativen Stress bezogen auf die Genexpression von Proteinen und anderen relevanten Markern? Untersuchung in einer Kurzzeitstudie (sechs Monate) hier ausgeschlossen, da ohne Kontrollgruppe und einer Langzeitstudie (zwölf Monate).
Ort der Rekrutierung und Setting	Studie 2: Abteilung für Nephrologie der Klinik in Bozen, Italien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Nicht-randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppe
Evidenzniveau	Ila
Ein-/ Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: mindestens ein Jahr Hämodialyse mit herkömmlichen Dialysatoren ohne Vitamin E-beschichtete Membrane Ausschlusskriterien: Nachweis von Entzündungsmarkern (CRP, alpha2-Globuline, Monozytenzahl, Leukozytenzahl) und klinische entzündungsbedingte Symptome
Anzahl Zentren	1
Anzahl Gruppen	Studie 2: 2
Intervention Verum 1	Studie 2: zwölf Monate Dialyse mit Vitamin E-beschichteten Membranen (Exebrane CLE) dreimal wöchentlich
Intervention Kontrolle	Studie 2: Beibehaltung der Dialysatoren ohne Vitamin E-beschichtete Membrane (Cuprammonium Membran)
Follow-Up	Studie 2: ein Jahr
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Studie 2: Spot Plasma-Level von HPO, AOP
Statistische Analyse	Zur Analyse verbundene und unverbundene Daten wurde der Students-t Test herangezogen. Werte unter oder gleich 5 % wurden als signifikant gewertet. Die Daten wurden mit Mittelwerten und Standardabweichung angegeben.

Fortsetzung: Calo 2004

Quelle	Calo 2004
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Studie 2: Verum: 8 Kontrollen: 8
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Studie 2: 16
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Studie 2: Gruppe mit Dialysatoren mit Vitamin E-beschichtete Membrane: fünf Männer, drei Frauen; Alter von 48 bis 65 Jahren; Dialysezeit pro Woche zwischen 210 und 240 Minuten Gruppe mit Dialysatoren ohne Vitamin E-beschichtete Membrane: fünf Männer, drei Frauen; Alter von 50 bis 67 Jahren; Dialysezeit pro Woche zwischen 210 und 240 Minuten Alle Teilnehmer: Blutdruck von 135 / 85 zu 150 / 90 mmHg; Therapien mit Kalziumkanalblockern, ACE-Hemmern, Alphablockern und Epoetin
Vergleichbarkeit	Abgesehen von Alter und Geschlecht werden keine Angaben gemacht über die HPO-Spiegel zu Beginn der Studie
Ergebnisse	Nach einem Jahr waren die Plasmakonzentrationen von Hydroperoxiden der Patienten die die Hämodialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran durchführten im Vergleich mit den Konzentrationen der Patienten, die die Hämodialyse mit der Cuprammonium Membran durchführten reduziert ($2,25 \pm 0,12$ zu $1,42 \pm 0,13 \mu\text{M}$, $p < 0,001$).
Schlussfolgerung der Autoren	Es konnte eine Reduzierung der vom oxidativen Stress beeinflussten Genexpression von Proteinen und anderen relevanten Markern beobachtet werden, die die These unterstützt, dass der Einsatz von Vitamin E-beschichteten Membranen bei der Dialyse eine Prävention oder eine Verringerung des Fortschreitens kardiovaskulärer Erkrankungen oder von Atherosklerose bewirken kann.
Kommentar	Es werden keine Angaben zur Vergleichbarkeit der HPO-Spiegel zwischen den Gruppen zu Beginn der Studie gemacht, ebenso wenig wie über gegebenenfalls unterschiedliche Begleitmedikation. Es kann dementsprechend nicht ausgeschlossen werden, dass der gemessene Effekt auf andere Einflussvariablen zurückzuführen ist.

ACE = Angiotensine Converting Enzyme. AOP = Totale antioxidative Kapazität. CRP = C-reaktives Protein. d. u. = Densitometric Units. HO-1 = Hämoxygenase-1. HPO = Hydroperoxide.

Quelle	Clermont 2001
Fragestellung	Reduziert die Verwendung von Dialysatoren mit CLE oxidativen Stress bei Hämodialysepatienten?
Ort der Rekrutierung und Setting	Frankreich
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie, „Cross-Over“-Design
Evidenzniveau	Ila siehe Bufano
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: stabile klinische Verfassung, keine fortschreitende zugrundeliegende Erkrankung, keine klinischen Vorkommnisse in den drei Monaten vor der Studie (Überwässerung, ischämische oder infektiöse Komplikationen), normale Werte für C-reaktives Protein im Plasma und einen urea Kt/V index > 1. Ausschlusskriterien: Patienten, die mit Vitamin C, E, i. v. Eisen- oder ACE-Hemmer behandelt wurden, Raucher
Anzahl Gruppen	2
Intervention Gruppe 1	Ein Monat Dialyse unter Verwendung einer AN ohne gebundenes Vitamin E (AN 69 XT) danach ein Monat Dialyse unter Verwendung der CLE (EXCEBRAN E15)
Intervention Gruppe 2	Ein Monat Dialyse unter Verwendung der CLE danach ein Monat Dialyse unter Verwendung einer AN ohne gebundenes Vitamin E

Fortsetzung: Clermont 2001

Quelle	Clermont 2001
Follow-Up	Zwei Monate
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Vitamin C-Konzentration im Plasma, Elastaseaktivität im Plasma, AFR / Vitamin C-Verhältnis
Statistische Analyse	Alle Daten wurden mit den Mittelwert und der Standardabweichung dargestellt. Bei einem p-Wert unter 0,05 wurde das Ergebnis als signifikant gewertet. Die Daten wurden mittels ANOVA für wiederholte Messungen ausgewertet, als Posttest zum paarweisen Vergleich der Mittelwerte auf signifikante Unterschiede wurde der lineare Kontrasttest verwendet. Eine lineare Regression wurde für das AFR / Vitamin C-Verhältnis und für die Elastaseaktivität durchgeführt; die Pearson's Korrelation wurde gegen Null getestet.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Gruppe 1: n = 10 Gruppe 2: n = 6
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	16
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer, elf Männer und fünf Frauen waren durchschnittlich 61,6 ± 4,0 Jahre alt und wiesen eine durchschnittliches Dialysealter von 40 Monaten zu Beginn der Studie auf. Die zugrunde liegenden Diagnosen für die Niereninsuffizienz waren chronische IgA Nephropathie (3), Nephrosklerose (3), polyzystische Nierenerkrankungen (3), interstitielle Nephritis (2), Diabetes (3), Alports Syndrom (1) und unklare Diagnose (1). Zehn Patienten nahmen Erythropoetin ein, sieben zyklische Diuretika, drei Betablocker, zwei Kalziumkanalblocker, zwei ACE-Hemmer und ein Alphablocker.
Vergleichbarkeit	Bei Vergleich nach einem Monat Dialyse mit AN oder CLE: Keine Unterschiede bezüglich der klinischen Parameter Herzschlagfrequenz, Blutdruck, Dialysegewichtsverlust, Hämoglobin und Albuminurie zwischen den Gruppen.
Ergebnisse	Die Parameter für oxidativen Stress wurden vor Beginn der letzten Dialyse (preHD) mit CLE oder AN ohne Vitamin E gemessen und nach der letzten Dialyse der einmonatigen Behandlung mit der jeweiligen Membran (postHD). Die Dialyse mit CLE im Vergleich zur Dialyse mit AN ergab nach einem Monat Dialyse eine signifikante Erhöhung der preHD Vitamin C-Konzentrationen (AN: ca. 15 µM vs CLE: ca. 18 µM p < 0,05, aus Grafik abgelesen figure 1). Das preHD AFR / Vitamin C-Verhältnis und die preHD Plasma Elastaseaktivität änderte sich nicht-signifikant (Werte nur in Grafik abgebildet). Die Konzentrationen an Vitamin E im Plasma unterlagen keiner Veränderung nach einer Dialysesitzung und unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (AN: 6,69 ± 0,42 µmol/mmol preHD zu 6,33 ± 0,35 µmol/mmol postHD und CLE: 6,69 ± 0,41 µmol/mmol preHD zu 6,36 ± 0,25 µmol/mmol postHD) PostHD AFR / Vitamin C-Verhältnis und die Elastaseaktivität waren korreliert (r = 0,57, p < 0,01), die preHD-Werte dafür jedoch nicht (r = 0,34, nicht-signifikant)
Schlussfolgerung der Autoren	Dem oxidativen Stress, der während der Dialyse auftritt, kann teilweise durch die Verwendung einer CLE vorgebeugt werden. Die Daten lassen den Schluss zu, dass eine Dialyse mit einer Vitamin E-beschichteten Membran spezifische Fängereigenschaften für freie Radikale besitzt und eine Reduzierung der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten bewirkt.
Kommentar	Das „Cross-Over“-Design wurde bei der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt. Es wurde nicht berichtet, ob sich die Ergebnisse zwischen der Gruppe, die zuerst mit einer CLE bzw. der, die als zweites mit einer CLE dialysiert wurde, unterschieden.

ACE = Angiotensine Converting Enzyme. AFR = Ascorbyl Free Radical. AN = Synthetische Membran. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. i. v. = in vitro. postHD = Messung nach der letzten Dialyse in der Studie. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. preHD = Messung vor Beginn der letzten Dialyse in der Studie.

Quelle	Eiselt 2001
Fragestellung	Einfluss einer Vitamin E-gebundenen Dialysemembran in Kombination mit einer Vitamin C-Infusion auf den oxidativen Stress bei Hämodialysepatienten.
Ort der Rekrutierung und Setting	Tschechien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angaben
Studientyp	Zwei Studien Randomisierte kontrollierte Studie mit zweimaligem „Cross-Over“
Evidenzniveau	Ila, Herabstufung wegen fehlender Angaben zum Concealment
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich dreimal pro Woche einer Dialyse unterziehen Ausschlusskriterien: keine Angabe
Anzahl Zentren	
Anzahl Gruppen	Kurzzeitstudie: 4 Langzeitstudie: 2
Interventionen Kurzzeitstudie	Gruppe 3 wurde mit CLE dialysiert Gruppe 4 wurde mit CLE dialysiert und bekam zusätzlich eine Vitamin C-Infusion (entsprechend 504 mg/Dialyse)
Kontrollen	Gruppe 1 wurde mit einer nicht-modifizierten CLS dialysiert Gruppe 2 wurde mit einer nicht-modifizierten CLS dialysiert und bekam zusätzlich eine Vitamin C-Infusion (entsprechend 504 mg/Dialyse)
Interventionen Langzeitstudie	Gruppe 2: wurde für vier Wochen mit einer nicht-modifizierten CLS dialysiert, dann folgten vier Wochen Dialyse mit CLE, dann wieder vier Wochen mit einer nicht-modifizierten CLS und erhielt aber zusätzlich noch eine Vitamin C-Infusion (entsprechend 504 mg/Dialyse)
Kontrolle	Gruppe 1 wurde für vier Wochen mit einer nicht-modifizierten CLS dialysiert, dann folgten vier Wochen Dialyse mit CLE, dann wieder vier Wochen mit einer nicht-modifizierten CLS
Zuweisung der Intervention	Unklar, ob verdeckt
Art der Randomisierung	Nummern ziehen
Verblindung	Keine Angabe
Follow-Up	Kurzzeitstudie: vier Stunden (eine Dialysebehandlung) Langzeitstudie: zwölf Wochen
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Vitamin C-Konzentration, TBARS, AOC, Konzentrationen von Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase
Statistische Analyse	Abhängig von der Normalverteilung der Daten wurden die Ergebnisse entweder mit dem t-Test (TBARS, AOC) ANOVA (Vitamin C) oder dem Wilcoxon-Vorzeichentest (Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase) getestet. Werte von $p < 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Die Daten wurden mit dem Mittelwert mit Standardabweichung oder dem Median mit Spannweiten angegeben, wenn die Werte sehr unsymmetrisch verteilt waren.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Kurzzeitstudie: Gruppe 1: 6 Gruppe 2: 6 Gruppe 3: 6 Gruppe 4: 6 Langzeitstudie: Gruppe 1: 10 Gruppe 2: 10
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Kurzzeitstudie: 24 Langzeitstudie: 20
Dropouts	Keine

Fortsetzung: Eiselt 2001

Quelle	Eiselt 2001
Patienten- charakteristika	<p>Kurzzeitstudie: Die Teilnehmer (14 Männer und zehn Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren, das durchschnittliche Dialysealter war 41 Monate (Spannweite von 8 bis 153 Monaten).</p> <p>Die Diagnosen waren wie folgt: chronische Pyelonephritis (zehn), diabetische Nephropathie (neun), polyzystische Nierenerkrankung (drei), Glomerulonephritis (ein), und ein Patient mit dem Alport's Syndrom. Im Durchschnitt erhielten sie 3000 ± 450 IU/Woche Erythropoetin. Die Vitamin C-Zufuhr durch die Ernährung lag bei durchschnittlich 50 mg.</p> <p>Langzeitstudie: Die Teilnehmer (zehn Männer und zehn Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 64 Jahren, das durchschnittliche Dialysealter war 32 Monate (Spannweite von 8 bis 84 Monate).</p> <p>Die Diagnosen waren wie folgt: chronische Pyelonephritis (zwölf), diabetische Nephropathie (drei), polyzystische Nierenerkrankung (zwei), Glomerulonephritis (zwei) und Nephrosklerose (ein). Im Durchschnitt erhielten sie 3000 ± 450 (Kurzzeitstudie) bzw. 2400 ± 560 IU/Woche (Langzeitstudie) Erythropoetin. Die Vitamin C-Zufuhr durch die Ernährung lag bei durchschnittlich 50 bzw. 45 mg.</p>
Vergleichbarkeit	Die Baseline-TBARS-Level und die Vitamin C-Konzentration der Gruppen unterschieden sich nicht-signifikant voneinander
Ergebnisse	<p>Kurzzeitstudie: Ein signifikanter Anstieg der TBARS-Konzentration während der Dialyse konnte nur bei der nicht-modifizierten Membran ohne Vitamin C-Infusion beobachtet werden (3,95 zu 4,26 µmol/l; p < 0,02). Alle anderen Interventionen führten zu keiner signifikanten Änderung in der TBARS-Konzentration. Unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran ergaben sich keine Änderungen der TBARS-Konzentration 3,90 ± 0,15 (preHD) vs. 4,09 ± 0,14 (postHD) ohne Vitamin C und 4,05 ± 0,16 (preHD) vs. 4,06 ± 0,15 (postHD) mit Vitamin C. Für die Konzentrationen von Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase liegen keine Vergleiche zwischen den Gruppen vor.</p> <p>Die Vitamin C-Konzentration verringerte sich signifikant sowohl nach der Dialyse mit und ohne modifizierte Membran ohne zusätzliche Vitamin C-Infusion (p < 0,01). Die AOC-Konzentrationen verringerten sich in allen Gruppen signifikant nach der Dialyse im Vergleich zu vor der Dialyse (p = 0,001).</p> <p>Langzeitstudie: Die TBARS-Konzentrationen waren nach der Dialyse mit CLE mit oder ohne Vitamin C-Infusion geringer im Vergleich zu den Konzentrationen nach Dialyse mit CLS (p < 0,02 für den Vergleich der Gruppe mit Vitamin C-Supplementation gegenüber Ausgangsdaten und Daten der vierten Woche, p < 0,05 für den Vergleich der Gruppe ohne Vitamin C-Supplementation gegenüber Ausgangsdaten und Daten der vierten Woche). Nach der erneuten Umstellung der Membran von CLE nach CLS stiegen die Werte wieder bis auf die Ausgangskonzentrationen an. Die Konzentrationen von Glutathion, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase erfuhren keine Veränderungen. Es liegen keine Vergleiche zwischen den Gruppen vor.</p>
Schlussfolgerung der Autoren	Die CLE verhinderte einen Anstieg an Lipidperoxidation während einer Dialysesitzung. Unter Langzeitanwendung konnte eine Verringerung der Lipidperoxidation schon zu Beginn der Dialysesitzung beobachtet werden. Eine erhöhte AOC durch die Verwendung der CLE und einer Vitamin C-Infusion konnte nicht beobachtet werden. Eine hochdosierte Vitamin C-Infusion unter Verwendung einer CLS verhindert einen Anstieg der Lipidperoxidation, eventuell durch eine erhöhte Rate an endogener Vitamin E-Regeneration verursacht.
Kommentar	inadäquate Auswertung des zweifachen „Cross-Overs“ mit t-Tests zu den verschiedenen Messzeitpunkten. MDA-Messung mittels Thiobarbitursäuren ist nicht immer spezifisch und unterliegt zahlreichen Artefakten.

AOC = Antioxidant Capacity, antioxidative Kapazität. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. CLS = Zellulosemembran. MDA = Malondialdehyd. postHD = Messung nach der letzten Dialyse in der Studie. preHD = Messung vor Beginn der letzten Dialyse in der Studie. TBARS = Thiobarbituric Acid Reacting Substances.

Quelle	Hara 2004
Fragestellung	Reduziert die Langzeitanwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran bei der Dialyse den oxidativen Stress, gemessen an der Serumkonzentration des oxidierten LDL?
Ort der Rekrutierung und Setting	Japan
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Experimentelle Studie ohne Randomisierung
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Anzahl Gruppen	Zwei (eigentlich fünf, aber drei Gruppen sind von keiner Intervention betroffen)
Intervention Verum 1	Wechsel der Dialysemembran der bisherigen (Zellulose- und synthetischen Membranen) zu einer Vitamin E-gebundenen
Intervention Kontrollen	Kein Wechsel der Dialysemembran
Follow-Up	Zwölf Monate
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Konzentration des oxLDL im Verhältnis zu LDL im Serum
Statistische Analyse	Zum Vergleich der Daten wurde der Students-t-Test verwendet. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant gewertet. Die Daten wurden mit Mittelwerten und den Standardabweichungen angegeben.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Intervention: n = 13, aber vor Intervention hatten bereits acht Patienten Vitamin E-Membran Kontrolle: n = unklar 39-13? = 26
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Unklar Wechsel zu Vitamin E n = 13, aber vorher bereits acht Vitamin E-Patienten
Dropouts	Keine Angabe
Patientencharakteristika	Das Durchschnittsalter der Hämodialysepatienten, die die Membran nicht wechselten war 66 Jahre. Das Durchschnittsalter der Hämodialysepatienten, die von konventionellen zu Vitamin E-beschichteten Membranen wechselten war 62,2 Jahre, das Dialysealter war durchschnittlich 158,0 ± 85,4 Monate. Die Diagnosen waren wie folgt: chronische Glomerulonephritis (elf), diabetische Nephropathie (ein) und polyzystische Nierenerkrankung (ein).
Vergleichbarkeit	Die Konzentrationen des Serum oxLDL wurden bei Patienten in verschiedenen Stadien einer Nierenerkrankung untersucht, es wird hier aber nur der Vergleich zwischen Hämodialysepatienten bewertet. Ein statistischer Vergleich der Patientenparameter liegt nicht vor. Die Ergebnisse der hämatologischen und biochemischen Untersuchungen änderten sich nicht-signifikant (Werte nicht beschrieben)
Ergebnisse	In der Gruppe der Hämodialysepatienten befanden sich acht Patienten, die mit einer Vitamin E-beschichteten Membran dialysiert wurden. Der Vergleich der Konzentrationen vor einer Dialyse ergab einen signifikanten Unterschied in den oxLDL-Konzentrationen (1,62 ± 0,83 ng/µg LDL für die Vitamin E-beschichtete Membran vs. 3,28 ± 2,06 ng/µg LDL für die konventionellen Membrane). In der Gruppe, die einen Membranwechsel zu einer Vitamin E-beschichteten Membran vollzogen hat, ergaben die Messungen vor und nach der Dialyse zu den Zeitpunkten 0, 1, 3, 6 und 12 Monaten einen zunächst einen leichten signifikanten Anstieg der oxLDL-Konzentrationen (p < 0,001), der aber dann zum Studienendpunkt wieder abnahm. Über den Zeitraum von zwölf Monaten konnte eine signifikante Abnahme der Nettoveränderung an oxLDL-Konzentrationen während einer Dialysesitzung beobachtet werden: von 2,66 ± 1,18 zu Beginn der Studie zu 1,29 ± 0,65 nach einem Monat. Dieser Wert war gleich bleibend bis zum Ende der Studie (p = 0,01). Ein Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen fehlt.

Fortsetzung: Hara 2004

Quelle	Hara 2004
Schlussfolgerung der Autoren	Eine Verbesserungen des Verfahrens der Dialyse, speziell der Dialysemembran, zur Reduzierung des oxidativen Stresses könnte für die Prävention des Fortschreitens der Arteriosklerose bedeutend sein.
Kommentar	Es ist unklar, wie viele Patienten mit Vitamin E-beschichteten Membranen ausgewertet wurden, insbesondere ob nur die Patienten, die die Membran gewechselt hatten oder auch die, die bereits vorher eine Vitamin E-beschichteten Membran hatten, eingeschlossen wurden. Auch in der Kontrollgruppe werden keine Angaben zur Anzahl zu den verschiedenen Messzeitpunkten ausgewerteten Patienten gemacht (Grob mangelhafte biometrische Qualität).

LDL = Low Density Lipoprotein. oxLDL = Oxidiertes Low Density Lipoprotein.

Quelle	Kobayashi 2003
Fragestellung	Schwächt eine Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran die Atherosklerose ab, indem sie die rheologischen Eigenschaften der zirkulierenden Erythrozyten verbessert?
Ort der Rekrutierung und Setting	Japan
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Evidenzniveau	Ila Abwertung, da Art der Randomisierung und Concealment nicht beschrieben
Ein- / Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran
Intervention Kontrollen	Dialyse mit vergleichbarer Membran ohne gebundenes Vitamin E
Zuweisung der Intervention	Zuweisung ohne Randomisierung
Follow-Up	Ein Jahr
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	IMT der Karotiden und deren Viskosität, der Anteil an Dymorphismus (% DMR) roter Blutkörperchen (RBC) und die Standardabweichung der Erythrozytenverteilungsbreite (RDW-SD) (= Maß für die Anisozytose)
Statistische Analyse	Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Gruppen wurden mit dem Student t-Test für unverbundene und verbundene Stichproben analysiert. Falls notwendig wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als signifikant gewertet. Die Daten wurden mit ihren Mittelwerten und der Standardabweichung dargestellt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Verum: 17 Kontrolle: 17
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	34
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer (19 Männer und 15 Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 62 ± 12 Jahren und ein durchschnittliches Dialysealter von $4,4 \pm 1,1$ Jahren. Die Diagnosen der Niereninsuffizienz waren chronische Glomerulonephritis (n = 26 und Diabetes (n = 8). Von allen Patienten wurden die Werte von Cholesterin, Triglyceriden, vom Blutdruck, BMI, HDL und Kt/V erhoben,

Fortsetzung: Kobayashi 2003

Quelle	Kobayashi 2003
Vergleichbarkeit	Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich des Alters, Dialysealter und Blutdruck. Blutflussrate, Kt/V urea und Serum Beta-2-Mikroglobulinkonzentrationen zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Werte waren nahezu identisch. Jedoch keine Angabe zur Unsicherheit zu den Unterschieden der IMT zu Beginn der Studie und unklar, ob die eingeschlossenen Diabetiker gleich verteilt waren
Ergebnisse	Die Verwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran bei der Dialyse zeigte nach einem Jahr eine signifikante Verminderung der IMT im Vergleich zum Beginn der Studie ($0,93 \pm 0,18$ vs. $0,88 \pm 0,15$, $p < 0,05$ für die rechte IMT (in mm) und $0,97 \pm 0,24$ vs. $0,87 \pm 0,14$, $p < 0,01$ für die linke IMT). Bei der Kontrollgruppe wurde nach einem Jahr eine Zunahme der IMT festgestellt ($0,88 \pm 0,22$ vs. $0,99 \pm 0,21$ rechte IMT, $0,93 \pm 0,19$ vs. $0,99 \pm 0,25$ linke IMT). Ein Hypothesentest zwischen den Gruppen wurde nicht berichtet. Keine statistisch signifikante Veränderung der Karotidenplaques in beiden Gruppen. Alle Teilnehmer zeigten erhöhte Werte für die Viskosität der roten Blutkörperchen. Die Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran zeigte eine Verbesserung der Werte nach einem Jahr (von $4,84 \pm 0,41$ cP vs. $4,51 \pm 0,54$ cP, $p < 0,01$), während sich die Werte für die Viskosität nach der einjährigen Dialyse mit einer Membran ohne gebundenes Vitamin E verschlechterten (von $4,57 \pm 0,48$ cP vs. $4,90 \pm 0,53$ cP, $p < 0,01$). Es wurde kein Hypothesentest zwischen den Gruppen angegeben. Auch die Werte für %DMR sanken in der Interventionsgruppe nach einem Jahr (von $2,29 \pm 2,17$ % vs. $1,90 \pm 1,49$ %, $p < 0,01$), die Werte der Kontrollgruppe zeigten dagegen keine statistisch signifikanten Änderungen (von $1,98 \pm 1,44$ % zu $1,88 \pm 1,46$ %) Die Werte für die Erythrozytenverteilungsbreite verbesserten sich ebenfalls nur in der Interventionsgruppe (von $54,4 \pm 7,6$ fl vs. $49,3 \pm 5,9$ fl, $p < 0,01$) Die benötigten Erythropoetidosen sanken in der Interventions- von 5383 ± 2655 auf 4235 ± 3103 U/Woche, $p < 0,05$, während sie bei der Kontrollgruppe von 5162 ± 2514 auf 6618 ± 2190 U/Woche, $p < 0,001$ anstiegen.
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Verwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran bei der Dialyse eine Verbesserung der Atherosklerose bewirkt. Ein zugrunde liegender Mechanismus dabei ist, neben einem antioxidativen Effekt, eine Verbesserung der rheologischen Eigenschaften der Erythrozyten.
Kommentar	Es wurden keine statistischen Tests zum Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe durchgeführt, keine Angabe, inwiefern andere Faktoren wie Diabetesstatus, zusätzliche Vitamingaben in beiden Gruppen gleich verteilt waren. Frage der klinischen Relevanz der gemessenen Unterschiede der IMT

BMI = Body Mass Index. DMR = Dysmorphismus roter Blutkörperchen. HDL = High Density Lipoprotein. IMT = Intima Media Dicke. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. RBC = Rote Blutkörperchen. RDW-SD = Erythrozytenverteilungsbreite (Standardabweichung).

Quelle	Mune 1999
Fragestellung	Effekte der Vitamin E-beschichteten Membran auf den Lipidmetabolismus und die Atherosklerose bei der Dialyse niereninsuffizienter Patienten
Ort der Rekrutierung und Setting	Japan, Dialyseeinheit der angeschlossenen Kliniken eines „medical college“
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Evidenzniveau	Ila, Herabstufung, da keine Angabe zur Art der Randomisierung und zum Concealment
Ein- / Ausschlusskriterien	Ausschlusskriterium: Diabetes mellitus
Anzahl Gruppen	2
Intervention Verum 1	CLE, Clearance E, Terumo, Japan
Intervention Kontrollen	Konventionelle Zellulosemembran

Fortsetzung: Mune 1999

Quelle	Mune 1999
Zuweisung der Intervention	Keine Beschreibung einer verdeckten Zuweisung
Art der Randomisierung	Matching nach Alter und Geschlecht
Verblindung	Nicht beschrieben
Follow-Up	Zwei Jahre
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Konzentration des MDA, des oxidierten LDL, Plasma Lipid und Vitamin E Konzentration und der aortic calcification index (ACI)
Statistische Analyse	Die Ergebnisse wurden mit dem Student's-t-Test analysiert. Das Level der statistischen Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Ergebnisse wurden mit den Mittelwerten und der Standardabweichung dargestellt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Intervention: $n = 25$ Kontrolle: $n = 25$
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Keine Angabe
Dropouts	Keine Angabe
Patientencharakteristika	Die Interventionsgruppe (elf Männer und 14 Frauen) hatte ein durchschnittliches Alter von 57 ± 8 Jahren und ein durchschnittliches Dialysealter von $84,1 \pm 55,9$ Monaten. Die Kontrollgruppe (elf Männer und 14 Frauen) hatte ein durchschnittliches Alter von 58 ± 10 Jahren und ein durchschnittliches Dialysealter von $88,2 \pm 65,2$ Monaten. Die Patienten beider Gruppen wurden bis Studienbeginn unter Verwendung einer regenerierten Zellulosemembran dialysiert und durften kein zusätzliches Vitamin E oder Probucol ab einem Monat vor Studienbeginn einnehmen.
Vergleichbarkeit	Unklar ist, ob ein Nichtberichten eines p-Werts in den Abbildungen, bedeutet, dass der Unterschied nicht-statistisch signifikant ist. Bei oxLDL zu Beginn der Studie finden sich für preHD identische Werte, für Plasma-Vitamin E kein statistisch signifikanter Wert. Keine Angaben zu Begleitmedikation.
Ergebnisse	Die Messungen fanden für die biochemischen Parameter alle sechs Monate nach Studienbeginn statt, der ACI wurde nach einem und nach zwei Jahren gemessen. Die oxidierten LDL- und MDA-Konzentrationen wurden jeweils preHD und postHD gemessen. Unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran waren die postHD-Konzentrationen an MDA nach 18 und 24 Monaten deutlich gegenüber dem Wert zu Studienbeginn reduziert ($p < 0,01$). Keine Angabe zum Unterschied zwischen den Gruppen. Die preHD-oxLDL-Konzentrationen waren nach 24 Monaten in der Kontrollgruppe signifikant höher ($p < 0,05$). Die Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran reduzierte die postHD-oxLDL-Konzentrationen nach sechs und 18 Monaten signifikant $p < 0,05$, im Vergleich zum Wert bei Studienbeginn. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe waren die Werte nach 18 und 24 Monaten signifikant niedriger ($p < 0,05$). Die Vitamin E-Konzentrationen und die Plasma-Lipidkonzentrationen zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der prozentuale Anstieg der ACI in der Interventionsgruppe nach 24 Monaten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (ca. 14 % vs. 8 % in Grafik $p < 0,02$).
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass oxidativer Stress in Dialysepatienten einer der stimulierenden Faktoren eines abnormalen Lipidmetabolismus und der Atherosklerose darstellt.
Kommentar	Da Angaben zu Dropouts fehlen ist völlig unklar, ob Selektionsfaktoren eine Rolle für die Parameterschätzer spielen könnten, Begleitmedikation ist ebenfalls nicht angegeben. Gegenüber der Gefahr des multiplen Testens wurde ebenfalls nicht adjustiert. Die Auswertung der wiederholten Messungen mit multiplen t-Tests ist grundsätzlich ohnehin inadäquat. Im Methodikteil wurde zudem nicht angegeben, ob unterschiedliche Tests für abhängige und unabhängige Messungen verwendet wurden.

ACI = Aortic Calcification Index. CLE = Vitamin E-beschichtete Membran. MDA = Malondialdehyd. oxLDL = Oxidiertes Low Density Lipoprotein. preHD = Vor der Dialysesitzung. postHD = Nach der Dialysesitzung.

Quelle	Nakamura 2003
Fragestellung	Effekte der LDL-Apherese und Vitamin E-gebundener Membranen auf die Atherosklerose der Karotiden bei Hämodialysepatienten mit obliterierender Arteriosklerose.
Ort der Rekrutierung und Setting	Japan
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Nicht-randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppe: Kohortenstudie
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Die Einschlusskriterien betreffen nur die LDL-Apherese: geringe periphere Durchblutung, blasse, offene Stellen, verschließende Stadien der Atherosklerose, Versagen konventioneller Medikation
Anzahl Gruppen	4
Interventionen	Gruppe B: Dialysebehandlung mit Vitamin E-beschichteter Membran Gruppe D: Dialysebehandlung mit Vitamin E-beschichteter Membran und LDL-Apherese
Intervention Kontrollen	Gruppe A: Dialysebehandlung mit konventioneller Zellulose- oder synthetischen Membran Gruppe C: Dialysebehandlung mit konventioneller Membran und LDL-Apherese
Zuweisung der Intervention	Ohne Randomisierung
Follow-Up	Zehn Wochen für alle Gruppen
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	IMT der Karotiden, die Versteifung der Arterien gemessen an der Geschwindigkeit des arteriellen Pulses (PWV), CRP im Plasma und IL-6 Angiographie, Plethysmographie, Thermographie, ABI
Statistische Analyse	Die statistische Analyse wurde mit dem Student's-t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben oder durch eine zweifache Varianzanalyse durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. Die Ergebnisse wurden durch Mittelwerte und die Standardabweichung dargestellt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Gruppe A: n = 12 Gruppe B: n = 7 Gruppe C: n = 6 Gruppe D: n = 5
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	30
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer mit ASO hatten ein durchschnittliches Alter von 54,5 ± 5,5 Jahren und ein durchschnittliches Dialysalter von 40 ± 10 Monaten. Die Niereninsuffizienz wurde verursacht durch Diabetes (15), chronische Glomerulonephritis (fünf), polyzystische Nierenerkrankung (drei) und Nephrosklerosis (drei). Eine unklare Diagnose wiesen vier Patienten auf. Alle Patienten waren Nichtraucher seit mindestens einem Jahr. Keiner der Patienten erhielt Vitamin E. Blutdrucksenkende Medikamente nahmen 20 Patienten ein. Die Kt / V wurde bei allen Patienten erfasst und angeglichen.
Vergleichbarkeit	Keine Angaben über statistisch signifikante Unterschiede.

Fortsetzung: Nakamura 2003

Quelle	Nakamura 2003
Ergebnisse	<p>In den Gruppen A und B wurden nur geringe Änderungen der Lipide festgestellt. In den Gruppen C und D (Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran) wurde nach der Studiendauer eine signifikante Verminderung der Konzentrationen an Serum Cholesterin (272 ± 36 mg/dl vs. 258 ± 30 mg/dl für Gruppe C und 270 ± 48 mg/dl vs. 150 ± 28 mg/dl für Gruppe D), an LDL Cholesterin (168 ± 32 mg/dl vs. 76 ± 20 mg/dl für Gruppe C und 170 ± 36 mg/dl vs. 72 ± 19 mg/dl für Gruppe D), und an Triglyceriden (216 ± 52 mg/dl vs. 158 ± 32 mg/dl für Gruppe C und 209 ± 50 mg/dl vs. 150 ± 36 mg/dl für Gruppe D) festgestellt. Die p-Werte dafür waren jeweils $< 0,01$. Die PWV-Werte änderten sich in Gruppe A wenig, in Gruppe B zeigten sich erkennbare, aber nicht-signifikante Änderungen. Die Gruppe C und D zeigten verringerte signifikante Werte beim Vergleich der Werte vor und nach der Intervention ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).</p> <p>Der ABI zeigte über die gesamte Studiendauer in allen Gruppen wenig Änderung. Die IMT-Werte zeigten in Gruppe A wenig Änderung, in Gruppe B erkennbare, aber nicht-signifikante Änderungen. Die Gruppen C und D zeigten verringerte signifikante Werte nach der Intervention ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).</p> <p>Ähnliche Ergebnisse für die Gruppen lagen bei der Konzentration des Plasmas IL-6 und des CRP vor (Gruppe A und B keine signifikanten Unterschiede, Gruppe C und D signifikante Unterschiede beim Vergleich der Werte vor und nach der Intervention ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$)).</p>
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die LDL-Apherese in Kombination mit einer Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran eine weitere Progression der Atherosklerose in Hämodialysepatienten mit ASO verhindert.
Kommentar	Keine Angabe zum Unterschied zwischen den Gruppen. Ausführliche Dokumentation der Begleitmedikation

ABI = Ankle Brachial Index. ASO = Obliterierende Arteriosklerose. CRP = C-reaktives Protein. IL-6 = Interleukin-6. IMT = Intima Media Dicke. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. LDL = Low Density Lipoprotein. PWV = Pulswellengeschwindigkeit.

Quelle	Pertosa 2002
Fragestellung	Beeinflusst die Verwendung einer Vitamin E-gebundenen Membran die Aktivierung der JNK in PBMC?
Funktion des Biomarkers	Bei der JNK handelt es sich um eine Mitogen-aktivierte Proteinkinase, die durch Stressfaktoren mittels Phosphorylierung aktiviert wird. Das C5b-9 ist ein Faktor des vorwiegend durch Reperfusionsschaden aktivierten Komplementkomplexes, der in weiteren Reaktionen Leukozyten aktiviert.
Ort der Rekrutierung und Setting	Italien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Evidenzniveau	I
Ein-/Ausschlusskriterien	Keine Diabetiker, keine Stoffwechselstörungen, Infektionen, Leukopenie, aktive immunologische Prozesse oder Krebs
Anzahl Zentren	
Anzahl Gruppen	Zwei „Cross-Over“-Design
Intervention Verum 1	Die Interventionsgruppe wird zuerst drei Monate mit einer Vitamin E-gebundenen Membran dialysiert und wechselt dann für weitere drei Monate in die Kontrollgruppe, während die Kontroll- in die Interventionsgruppe wechselt.
Intervention Kontrolle	Die Kontrollgruppe wird zuerst drei Monate mit einer Zellulosemembran ohne gebundenes Vitamin E dialysiert und wechselt dann für weitere drei Monate in die Interventionsgruppe, während die Interventions- in die Kontrollgruppe wechselt
Zuweisung der Intervention	Randomisiert, keine Angabe zu verdeckter Zuweisung
Art der Randomisierung	Keine Angabe
Verblindung	Patienten
Follow-Up	Sechs Monate
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung

Fortsetzung: Pertosa 2002

Quelle	Pertosa 2002
Sekundäre Zielgrößen	Aktivierung der JNK in PBMC gemessen an deren Phosphorylierung, Konzentrationen des C5b-9, Aktivierung von PBMC nachgewiesen durch die Genexpression der iNOS durch in situ Hybridisierung
Statistische Analyse	Die statistische Analyse wurde mit dem Student's-t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. Die Ergebnisse wurden durch Mittelwerte und die Standardabweichung dargestellt.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	4
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	8
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer (vier Männer und vier Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 43,2 Jahren mit einer Spannweite von 20 zu 65 Jahren und ein durchschnittliches Dialysealter von 24,2 mit einer Spannweite von zwölf zu 55 Monaten. Die Diagnosen der Niereninsuffizienz waren chronische Glomerulonephritis (n = 4) interstitielle Nephritis (2) und zystische Erkrankungen (n = 2). Zum Zeitpunkt der Studie hatte keiner von ihnen Diabetes, aktive immunologische Prozesse, Lipidstoffwechselstörungen, Infektionen, Leukozytopenie oder bösartige Tumore.
Vergleichbarkeit	„Cross-Over“-Design, keine Angabe Patientencharakteristika in Bezug auf Erstinterventions- und Zweitinterventionsgruppe
Ergebnisse	Die PBMC wurden zur Untersuchung nach der dreimonatigen Behandlungsdauer bei der letzten Dialyse vor (T0), während (T15), unmittelbar am Ende der dreistündigen Dialysesitzung (T180) und noch einmal 200 Minuten nach Ende der Sitzung (T480) entnommen. Die Konzentrationen an C5b-9 waren bei der Kontroll- zum Zeitpunkt T0 höher als bei der Interventionsgruppe (p < 0,005). Im Verlauf der Dialyse stiegen die Konzentrationen in beiden Gruppen an, wobei der Unterschied zwischen ihnen erkennbar blieb. Zum Zeitpunkt T480 konnte in der Interventionsgruppe ein starker Abfall der Konzentration zur Ausgangskonzentration festgestellt werden, wobei die Konzentration in der Kontrollgruppe signifikant höher war (p < 0,005). Es konnte eine hohe iNOS mRNA Genexpression von PBMC, isoliert von Patienten unter Dialyse mit Zellulosemembran beobachtet werden (230,875 ± 32,152 AU/pixel). Bei Patienten unter Dialyse mit Vitamin E-gebundenen Membran war die iNOS-Expression reduziert (50,689 ± 10,253 AU/pixel). Die Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen waren signifikant (p < 0,01). Ein auffälliger Anstieg der Phosphorylierung der JNK wurde zum Zeitpunkt T180 unter Verwendung einer Zellulosemembran erkennbar. Unter Verwendung der Vitamin E-gebundenen Membran konnten keine detektierbaren Konzentrationen der JNK festgestellt werden.
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei Patienten, die mit einer Zellulosemembran ohne gebundenes Vitamin E dialysiert werden, die Phosphorylierung der JNK in PBMC auffällig ansteigt. Die JNK stellt vermutlich ein zelluläres Schlüsselereignis in der PBMC-Aktivierung während der Dialyse mit Bioinkompatiblen Membranen dar. Die Aktivierung dieses Enzyms kann wesentlich durch die Verwendung Vitamin E-gebundener Membrane reduziert werden.
Kommentar	Geringe Fallzahl, keine adäquate Auswertung des „Cross-Over“-Designs. Die Phase der Intervention wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Eventuell entsteht das Problem eines Depoteffekts von Vitamin E, wenn zuerst die Vitamin E-Membran verwendet wird.

AU = Arbitrary Units. C5b-9 = Terminaler Komplementkomplex; iNOS = Induzierbare NO- Synthase. JNK = Jun-N-terminale Kinase. NO = Stickstoffmonoxid. PBMC = Periphere mononukleare Blutzellen. Tx = Zeitpunkt der Messung in Minuten nach dem Dialysebeginn.

Quelle	Tarng 2000
Fragestellung	Effekte der Anwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran bei Hämodialysepatienten anhand der Schädigung der DNA in Leukozyten gemessen am Level des 8-OHdG.
Ort der Rekrutierung und Setting	Dialysezentren in Taipei, Taiwan
Zeitraum der Rekrutierung	Dezember / 1998 bis Mai / 1999
Studientyp	Nicht-randomisierte Interventionsstudie (A) und randomisierte „Cross-Over“-Studie (B)
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschluss: Klinisch stabile Hämodialysepatienten, älter als 20 Jahre und seit mehr als drei Monaten unter Dialysebehandlung. Ausschluss: Krebs, Entzündungen oder infektiöse Erkrankungen, Rauchgewohnheit, Vitamin C- oder E-Einnahme, Einnahme von ACE-Hemmern und eine Supplementation mit Eisen.
Anzahl Zentren	4
Anzahl Gruppen	Gruppe 1: Dialyse über mindestens drei Monate mit CLS Gruppe 2: Dialyse über mindestens drei Monate mit CLE Gruppe 3: Dialyse über mindestens drei Monate mit einer PMMA Gruppe 4: Dialyse über mindestens drei Monate mit einer PS
Intervention 1	34 Patienten der Gruppe 1 wechseln acht Wochen lang in die Gruppen 2, 3 und 4
Intervention 2	Elf Patienten der Gruppe 2, zehn der Gruppe 3 und elf der Gruppe 4 wechseln acht Wochen lang in die Gruppe 1
Zuweisung der Intervention	Randomisiert
Art der Randomisierung	Keine Angabe
Verblindung	Keine Angabe
Follow-Up	Acht Wochen
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung angegeben
Sekundäre Zielgrößen	8-OHdG-Konzentration, ROS-Produktion gemessen an Hydroperoxiden und Sauerstoffradikal nach Stimulation mit PMA, Vitamin E-Konzentration
Statistische Analyse	Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurden die einfaktorielle Varianzanalyse und der Post-Hoc-Bonferroni-Test angewandt. Der Vergleich zweier Gruppen wurde entsprechend der Dateneigenschaften mit dem Student's t-Test oder dem Pearson's Chi Quadrat Test analysiert. Für eine Assoziation zwischen den 8-OHdG-Konzentrationen und möglichen erklärenden Variablen wurde die Pearson's Korrelation angewandt. Die Spearman Rangkorrelation wurde angewandt, um die Korrelation zwischen der 8-OHdG-Konzentration und dem Eisengehalt zu analysieren. Eine multiple Regressionsanalyse mit „forward selection“ wurde durchgeführt, mit der 8-OHdG-Konzentration als abhängiger Variablen, den Membranarten als Einflussgröße. Die Zellulosemembran fungierte als Referenzvariable. Als erklärende Variable mit unabhängigem Effekt wurde eine Variable betrachtet, die eine statistisch signifikante Veränderung der erklärten Varianz (R-Quadrat) bewirkte. Ein Vergleich der verschiedenen Messungen innerhalb einer Gruppe wurde mit der Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen durchgeführt, gefolgt von mehrfachen paarweisen Vergleichen. Die Daten sind mit Mittelwerten und der Standardabweichung angegeben.
Anzahl eligibler Patienten	353

Fortsetzung: Tarnig 2000

Quelle	Tarnig 2000
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Studie A Gruppe A1: N = 41 (CLS) Gruppe A2: N = 24 (CLE) Gruppe A3: N = 25 (PMMA) Gruppe A4: N = 20 (PS) Studie B Aus A1: B2: N = 12 (CLE) B3: N = 11 (PMMA) B4: N = 11 (PS) Aus A2 in B1: N = 11 aus A3 in B1: N = 10 aus A4 in B1: N = 11
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	Studie A: 110 Patienten Studie B: N = 34 aus Gruppe 1 verteilt auf Gruppe 2 (zwölf), Gruppe 3 (elf) und Gruppe 4 (elf) N = 32 aus Gruppe 2 (elf), Gruppe 3 (zehn) und Gruppe 4 (elf) in Gruppe 1
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Nur für Studie A angegeben Gruppe 1: 17 Männer und 24 Frauen, das durchschnittliche Alter war 60 ± 16 Jahre, Diabetes hatten 17 Patienten und das durchschnittliche Dialysealter betrug 32 ± 25 Monate. Gruppe 1: Zehn Männer und 30 Frauen, das durchschnittliche Alter war 59 ± 15 Jahre, Diabetes hatten neun Patienten und das durchschnittliche Dialysealter betrug 34 ± 21 Monate. Gruppe 1: Neun Männer und elf Frauen, das durchschnittliche Alter war 61 ± 14 Jahre, Diabetes hatten fünf Patienten und das durchschnittliche Dialysealter betrug 29 ± 18 Monate. Gruppe 1: Acht Männer und 16 Frauen, das durchschnittliche Alter war 60 ± 15 Jahre, Diabetes hatten acht Patienten und das durchschnittliche Dialysealter betrug 26 ± 20 Monate. Von allen Patienten wurden außerdem die Werte für Vitamin C- und E-Aufnahmen, die 8-OHdG-Konzentration, Ascorbat, Konzentrationen von Vitamin E und von lipidkorrigiertem Vitamin E, von Ferritin, Eisen im Serum und die Transferrinsättigung erhoben. Die Niereninsuffizienz entwickelte sich aufgrund von Diabetes (29), Glomerulonephritis (28), interstitielle Nephritis (12), Hypertonie (13), systemischer Lupus erythematodes (acht) und unklare Diagnose (20).
Vergleichbarkeit	Nur auf Studie A bezogen, für B keine Angaben Die Gruppen unterschieden sich nicht-signifikant bezüglich des Alters, des Geschlecht, des Anteils an Diabetikern und des Dialysealters. Die täglichen Vitamin E- und C-Aufnahmen und das Ascorbat waren bei den vier Gruppen vergleichbar. Die Konzentrationen von Vitamin E und von lipidkorrigiertem Vitamin E im Serum waren in Gruppe A1 signifikant niedriger als in den anderen drei Gruppen (im paarweisen Gruppenvergleich je $p < 0,05$). Die Serumkonzentration an Eisen und Ferritin waren in Gruppe A1 und Gruppe A4 am höchsten, in den anderen beiden Gruppen niedriger ($p < 0,001$). Die 8-OHdG-Konzentration war in Gruppe A1 am höchsten, in den anderen Gruppen vergleichbar, aber niedriger als in Gruppe 1 ($p < 0,001$).

Fortsetzung: Tarnig 2000

Quelle	Tarnig 2000
Ergebnisse	<p>Studie A: Die Konzentration an 8-OHdG zeigte eine negative Korrelation mit den Konzentrationen an Vitamin E und lipidkorrigiertem Vitamin E ($r = -0,379$, $p < 0,001$ bzw. $r = -0,489$, $p < 0,001$). Im multivariaten Regressionsmodell zeigten, sich der Membrantyp ($\beta^1 = -4,38$ (-8,28; -0,49) $p = 0,028$; $\beta^2 = -8,27$ (-12,54; -3,95) $p < 0,001$; $\beta^3 = -10,28$ (-15,17; -5,53) $p < 0,001$, lipidkorrigiertes Vitamin E ($\beta = -3,13$ (-5,04; -1,21) $p = 0,007$) und die Eisenkonzentration ($\beta = 0,15$ (0,07; 0,24) $p = 0,001$) als unabhängige Prädiktorvariablen der 8-OHdG-Konzentration.</p> <p>Die ROS-Produktion bei Gruppe A2 war gegenüber Gruppe A 1 nach einer Dialysesitzung erniedrigt ($p < 0,05$).</p> <p>Studie B: Der Wechsel der CLS auf die CLE nach acht Wochen bewirkte eine Senkung der 8-OHdG-Konzentration um 41 %, $p < 0,01$ und eine Erhöhung der lipidkorrigierten Vitamin E-Konzentration um 42 % ($p < 0,01$). Der Wechsel der CLE zur CLS bewirkte nach acht Wochen einen Anstieg der 8-OHdG-Konzentration um 66 %, $p < 0,01$ und eine Senkung der lipidkorrigierten Vitamin E-Konzentration um 41 % ($p < 0,01$).</p>
Schlussfolgerung der Autoren	CLE wiesen bioaktive und biokompatible Charakteristiken auf. Sie reduzierten ebenso wie die synthetischen Membranen die 8-OHdG-Konzentration in der DNA von Leukozyten, unterdrücken die ROS-Produktion in Granulozyten und erhalten die Plasma-Vitamin E-Konzentration.
Kommentar	Differenzierte und adäquate statistische Analyse

8-OHdG = 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. β^1 = PMMA = Polymethylmetacrylatemembran. β^2 = PS = Polysulfonmembran. β^3 = CLE = Vitamin E-beschichteter Membran. CLS = Zellulosemembran. PBMC = Periphere mononukleare Blutzellen. PMA = Phorbol-12-Myristate-13-Acetat. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies.

Quelle	Tsuruoka 2002
Fragestellung	Effekte der Vitamin E-beschichteten Membran auf die Superoxidanioproduktion in neutrophilen Granulozyten und dem oxidativen Stress bei Hämodialysepatienten
Ort der Rekrutierung und Setting	Keine Angabe (Studie aus Japan)
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Nicht-verblindete randomisierte Studie und „Cross-Over“-Design
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Diabetiker wurden ausgeschlossen
Anzahl Zentren	1
Anzahl Gruppen	2
Intervention Gruppe 1	Dialyse mit Hemophanmembran (vier Wo), Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran (zwölf Wo), Dialyse mit Hemophanmembran (vier Wo), Kontrollbehandlung mit Zellulosemembran ohne gebundenes Vitamin E (zwölf Wo)
Intervention Gruppe 2	Dialyse mit Hemophanmembran (vier Wo), Dialyse mit Zellulosemembran ohne gebundenes Vitamin E (zwölf Wo), Dialyse mit Hemophan (vier Wo), Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran (zwölf Wo)
Zuweisung der Intervention	Randomisiert, keine Angabe zum Concealment
Art der Randomisierung	Keine Angaben
Verblindung	Nicht verblindet
Follow-Up	32 Wochen
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung angegeben
Sekundäre Zielgrößen	Anzahl der WBC und PMN, Aktivität der PMN gemessen an der Superanionproduktion, Cholesterin, oxidiertes LDL und MDA.
Statistische Analyse	Die Daten wurden durch die Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen analysiert und wenn es angebracht war, mit dem Students's t Test getestet. Die Daten sind mit Mittelwerten und Standardfehler angegeben.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe

Fortsetzung: Tsuruoka 2002

Quelle	Tsuruoka 2002
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Nicht beschrieben, beide Gruppen zusammen: n = 10
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	10
Dropouts	Keine
Patientencharakteristika	Die Patienten (vier Männer und sechs Frauen) hatten ein durchschnittliches Alter von 55 ± 6 Jahren ein Dialysealter von $9,5 \pm 2,9$ Jahren. Die Gründe der Niereninsuffizienz waren Glomerulonephritis (neun) und polyzystische Nierenerkrankung (ein). Die Werte für Serum Harnstoff und Kreatinin lagen bei 77 ± 8 und $8,3 \pm 1,2$ mg/dl. Das Hämatokrit lag bei $31,9 \% \pm 2,5 \%$. Bei keinem Patienten ließen sich erhöhte Werte für C-reaktives Protein oder Anzeichen einer Entzündung finden. Sieben von ihnen wurden mit Blutdrucksenkern therapiert und alle erhielten Kalziumcarbonat.
Vergleichbarkeit	Wegen des „Cross-Over“-Designs ergeben sich, abgesehen von einem möglichen „Carry-Over“-Effekt zwischen den Gruppen keine Unterschiede.
Ergebnisse	Die Zielgrößen wurden jeweils zu Beginn und nach einer und vier Stunden nach dem Ende der ersten und der letzten Dialysesitzung der zwölfwöchigen Behandlungszeiten gemessen. Die Werte für die Dialysequalität (Kt / V) waren bei beiden Behandlungsgruppen gleich ($1,29 \pm 0,19$ für die Vitamin E-beschichtete Membran und $1,34 \pm 0,17$ für die Zellulosemembran). Die Anzahl der WBC lag zum Beginn der Studie bei $5,231 \pm 498$ / μ l. Die Messungen der Anzahl der WBC und der Neutrophilen während der ersten Dialyse unter den verschiedenen Membranen ergab nach einer Stunde eine geringere Reduzierung bei der Vitamin E-beschichteten Membran. Nach der zwölfwöchigen Behandlung mit den verschiedenen Membranen zeigte sich die Reduzierung während der Dialysesitzung weniger deutlich. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen war signifikant (p = 0,04). Die Superoxidanionen Produktion bei der ersten Dialysesitzung war nach einer Stunde bei $0,229 \pm 0,013$ pmol/ 3×10^5 Zellen/h und unter Verwendung der Vitamin E-beschichteten Membran und bei $0,220 \pm 0,021$ pmol/ 6×10^6 Zellen/h unter Verwendung der Zellulosemembran. Vier Stunden nach der Dialyse war dieser Wert signifikant erniedrigt ($0,155 \pm 0,019$ und $0,41 \pm 0,018$ pmol/ 3×10^5 Zellen/h Nach zwölf Dialysebehandlungen sank dieser Wert bei der Gruppe mit der Vitamin E-beschichteten Membran signifikant auf $0,157 \pm 0,026$ pmol/ 3×10^5 Zellen/h, p < 0,01 gegenüber der Messung bei der ersten Sitzung). Bei Verwendung der Zellulosemembran ergaben sich nach vier Stunden nach der Dialyse ähnlich reduzierte Werte wie bei der ersten Sitzung, die Werte für die Vitamin E-beschichtete Membran blieben jedoch gleich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen, die mit der Varianzanalyse für wiederholte Messungen analysiert wurde, waren signifikant (p = 0,02). Nach der zwölfwöchigen Behandlung waren die Werte für oxidiertes LDL und MDA in der Gruppe, die mit Vitamin E-beschichteter Membran dialysiert wurde signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert (p < 0,05). Ebenso verhielten sich die Werte für das Cholesterin (keine p-Werte angegeben).
Schlussfolgerung der Autoren	Die Verwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran über zwölf Wochen verbesserte anscheinend die Funktion der neutrophilen Granulozyten, den oxidativen Stress und die LDL-Konzentrationen. Diese Membran könnte eine Verringerung der Inzidenz an kardiovaskulären Erkrankungen bei Nierenerkrankten bewirken.
Kommentar	Keine Angabe der Gruppengröße, keine Berücksichtigung des „Cross-Over“-Designs bei der Auswertung.

LDL = Low Density Lipoprotein; MDA = Malondialdehyd. Kt / V = Dialysequantifizierungsindex. PMN = Polymorphonukleare Leukozyten. WBC = Anzahl der weißen Blutkörperchen. Wo = Woche.

Quelle	Usberti 2002
Fragestellung	Effekte der Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran auf oxidative Stressmarker im Plasma und Anämie bei Hämodialysepatienten
Ort der Rekrutierung und Setting	Italien
Zeitraum der Rekrutierung	Keine Angabe
Studientyp	Interventionsstudie mit Kontrollgruppe, teilweise „Cross-Over“-Design: Kohortenstudie, laut Abstract ‚randomly assigned‘, wird aber im Text nicht belegt.
Evidenzniveau	Ila
Ein- / Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: nicht angegeben Ausschlusskriterien: Patienten mit Diabetes, Lebererkrankungen, Krebs oder immunologische Erkrankungen.
Anzahl Zentren	Keine Angabe
Anzahl Gruppen	3
Intervention Verum 1	Gruppe C1: hohe EPO-Dosis von 119 ± 30 U/kg/Wo, Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran für drei Monate Gruppe C2: Gruppe C1, die nach drei Monaten mit hohen Dosen EPO zu niedrigen Dosen (56 ± 11 U/kg/Wo) für weitere drei Monate umgestellt wurde, Dialyse mit Vitamin E-beschichteter Membran
Intervention Kontrolle	Gruppe A: hohe Dosis EPO von 129 ± 40 U/kg/Wo, Dialyse mit konventioneller Membran Gruppe B: niedrige EPO-Dosis von 51 ± 8 U/kg/Wo, Dialyse mit konventioneller Membran
Zuweisung der Intervention	Unklar
Art der Randomisierung	Keine Angabe
Verblindung	Keine Angabe
Follow-Up	Sechs Monate
Primäre Zielgrößen	Keine Fallzahlberechnung
Sekundäre Zielgrößen	Halbwertsüberlebenszeiten der roten Blutzellen ($^{51}\text{Cr T/2}$), Lipidperoxidationsprodukte MDA und 4-HNE Oxidierbarkeit der Lipide (ROMs Test), TAS, Konzentrationen von Vitamin E, von -SH und von Hcy
Statistische Analyse	Zum Vergleich der Mittelwerte der vier Gruppen nach ANOVA wurde der Student Newman Keuls Test verwendet. Für den Vergleich der Ergebnisse der Gruppen C1 und C2 wurde der Student's-t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Tests wurden als signifikant gewertet, wenn der p-Wert kleiner 0,05 war.
Anzahl eligibler Patienten	Keine Angabe
Anzahl eingeschlossener Patienten pro Gruppe	Gruppe A: n = 18 Gruppe B: n = 20 Gruppe C1 = Gruppe C2: n = 9
Anzahl Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen	47, die Überlebenszeit der roten Blutkörperchen wurde nur bei sieben Patienten der Gruppe A, bei sieben Patienten der Gruppe B und bei acht Patienten der Gruppe C2 analysiert.
Dropouts	Keine, bei der Korrelationsanalyse wurden drei Patienten nachträglich ausgeschlossen
Patientencharakteristika	Die Studienteilnehmer (n = 47, 26 Männer und 21 Frauen) wiesen ein Alter von 24 bis 78 Jahren auf und ein Dialysealter zwischen einem und 19 Jahren. Die terminale Niereninsuffizienz wurde aufgrund von Glomerulonephritis (19), interstitielle Nephritis (elf), polyzystische Nierenerkrankung (fünf), Nephrosklerosis (sieben), und unklare Gründe (fünf) diagnostiziert. 36 Patienten wurden mit verschiedenen konventionellen Membranen (synthetische und Zellulosemembrane) dialysiert. Neun Patienten wurden seit mindestens drei Monaten mit einer Vitamin E-beschichteten Membran dialysiert. Von den Patienten wurde die biochemischen Parameter Plasmaprotein, Triglyceride, Cholesterin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Blutzellenanzahl, Halbwertsüberlebenszeiten der roten Blutzellen, Plasma Albumin, Eisengehalt im Serum, Ferritinkonzentration und Hämoglobin erfasst.

Fortsetzung: Usberti 2002

Quelle	Usberti 2002
Vergleichbarkeit	Die biochemischen Parameter Alter, Dialysealter und -wirkung, Eiseneinnahme, Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure, Plasma Albumin, Eisengehalt im Serum, und Ferritinkonzentration der Patienten zeigten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.
Ergebnisse	<p>(EPO-Dosis abhängige Ergebnisse nicht berichtet, da nicht relevant.)</p> <p>Im Vergleich der vier Gruppen zeigte Gruppe B geringere Plasma ROM (keine p-Werte angegeben) und Gruppe A geringere Vitamin E-Konzentrationen ($p < 0,01$ und $p < 0,05$) und höhere Konzentrationen für -SH (keine p-Werte angegeben). In Gruppe A waren die MDA-4HNE-Konzentrationen höher als in Gruppe C1 ($p < 0,01$), allerdings waren die Werte verglichen mit Gruppe B und C2 nicht-signifikant erhöht. Die TAS-Konzentrationen wurden durch die Interventionen nicht beeinflusst. Unter dem Einfluss einer Vitamin E-beschichteten Membran waren die Vitamin E-Konzentrationen höher (gegen A: $p < 0,01$ und gegen B: $p < 0,05$) und die -SH-Konzentrationen im Plasma erniedrigt (keine p-Werte angegeben). Diese Ergebnisse waren mit einer erniedrigten Lipidperoxidation assoziiert; die MDA-4HNE-Konzentrationen zeigten in Gruppe C1 (hohes EPO und Vitamin E-Membran) gegenüber Gruppe A geringere Werte ($1,31 \pm 0,44$ zu $1,74 \pm 0,41$ $\mu\text{moles/l}$, $p < 0,01$), der Vergleich der Gruppen mit unterschiedlichen Membranen und geringen EPO-Dosen zeigte diesen Effekt nicht (keine p-Werte angegeben).</p> <p>Eine signifikante negative Korrelation wurde zwischen der Vitamin E-Konzentration und -SH ($r = -0,47$; $p < 0,001$) oder mit der MDA-4HNE ($r = -0,46$; $p < 0,001$) gefunden. (drei Patienten wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen.)</p> <p>Die EPO-Dosis korrelierte negativ mit der Plasma ROM-Konzentration ($r = -0,43$; $p < 0,001$). Die Plasma-Vitamin E-Konzentrationen korrelierten positiv mit Hämoglobin- und den $^{51}\text{Cr T/2}$-Werten ($r = 0,8$; $p < 0,001$ und $r = 0,90$; $p < 0,0001$). Patienten, die ein Plasmalevel von über $60 \mu\text{mol/l}$ aufwiesen zeigten eher normale Halbwertsüberlebenszeiten für rote Blutkörperchen und gesättigte Hämoglobinwerte.</p>
Schlussfolgerung der Autoren	Die Einnahme von Erythropoetin und die Verwendung einer Vitamin E-beschichteten Membran beeinflussen den antioxidativen Status im Plasma und die Lipidperoxidation. Auch wenn die Patienten mit geringen EPO-Dosen behandelt wurden, können normale Halbwertsüberlebenszeit für rote Blutkörperchen und eine ausreichende Korrektur der Anämie erreicht werden, wenn die Vitamin E-Konzentrationen in einem angemessenen Bereich liegen.
Kommentar	Korrelationsanalyse in der Beschreibung der Statistik nicht angegeben.

$^{51}\text{Cr T/2}$ = Halbwertsüberlebenszeit der roten Blutzellen. EPO = Rekombinantes humanes Erythropoetin. Hcy = Homocystein. MDA-4HNE = Malondialdehyd und 4-Hydroxynonenal. ROM = Reactive Oxygen Molecules, Oxidierbarkeit der Lipide. -SH = Thiole. TAS = Totaler antioxidativer Status im Serum.

6 Literaturverzeichnis

6.1 Verwendete Literatur

1. Alonso A; Lau J; Jaber BL: **Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure**. In: Cochrane Database Syst Rev (2005). Nr. 2.
2. Bader N: **Oxidativer Stress bei Hämodialysepatienten - auslösende Faktoren und mögliche Behandlungen**. In: Aktuelle Ernährungsmedizin (1999). Nr. 29, S. 254-258.
3. Blackhall ML; Coombes JS; Fassett R: **The relationship between antioxidant supplements and oxidative stress in renal transplant recipients: a review**. In: American Society for Artificial Internal Organs 50 (2004). Nr. 5, S. 451-457.
4. Brown B; Zhao XQ; Chait A et al.: **Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease**. In: The New England journal of medicine 345 (2001). Nr.22, S. 1583-1592.
5. Canaud B; Cristol J; Morena M; Leray-Moragues H; Bosc J; Vaussenat F: **Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients**. In: Blood purification. 17 (1999). Nr. 2-3, S. 99-106.
6. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. **Potential markers of oxidative stress in stroke**. Free radical biology & medicine 39 (2005). Nr. 7, S. 841-852.
7. Diaz MN; Frei B; Vita JA; Keaney JF Jr.: **Antioxidants and atherosclerotic heart disease**. In: The New England journal of medicine. 337 (1997). Nr. 6, S. 408-416.
8. Esterbauer H; Striegl G; Puhl H; Rotheneder M: **Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein**. In: Free radical research communications. 6 (1989). Nr. 1, S. 67-75.
9. Foley RN; Herzog CA; Collins AJ: **Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study**. In: Kidney international. 63 (2003). Nr. 4, S. 1462-1467.
10. Frei U: **Nierenersatztherapie in Deutschland Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland**. In: QuasiNiere (2003).
11. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care: **"Toolkit" Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover. Stand: 2000**.
12. Gimbrone MA, Topper JN: **Biology of the vessel wall: endothelium**. In: Chien KD (ed): Molecular Basis of Cardiovascular Disease, Philadelphia (1999).
13. GISSI; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico: **Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acid and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial**. In: Lancet (1999). Nr. 354, S. 447-455.
14. Gunal AI; Celiker H; Ustundag B; Akpolat N; Dogukan A; Akcicek F: **The effect of oxidative stress inhibition with trimetazidine on the peritoneal alterations induced by hypertonic peritoneal dialysis solution**. In: Journal of nephrology. 16 (2003). Nr. 2, S. 225-230.

15. Halliwell B; Grootveld M; Gutteridge JM: **Methods for the measurement of hydroxyl radicals in biomedical systems: deoxyribose degradation and aromatic hydroxylation.** Methods of biochemical analysis (1988). Nr. 33, S.59-90.
16. Halliwell B; Whiteman M: **Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?** In: British journal of pharmacology. 142 (2004). Nr. 2, S. 231-255.
17. Handelman GJ: **Evaluation of oxidant stress in dialysis patients.** In: Blood purification. 18 (2000). Nr. 4, S. 343-349.
18. Himmelfarb J; Stenvinkel P; Ikizler TA; Hakim RM: **The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia.** In: Kidney international. 62 (2002). Nr. 5, S. 1524-1538.
19. Himmelfarb J; Tolkoff RN; Chandran P; Parker RA; Wingard RL; Hakim R: **A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis.** In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 9 (1998). Nr. 2, S. 257-266.
20. HPCSG; Heart Protection Collaborative Study Group: **MRC / BHF Heart protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 "high-risk" individuals: a randomized placebo-controlled trial.** In: Lancet 360 (2002). S. 23-33.
21. Iseki K; Iseki C; Ikemiya Y; Fukiyama K: **Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening.** In: Kidney international. 49 (1996). Nr. 3, S. 800-805.
22. Internetlink: http://www.destatis.de/themen/d/thm_preise.htm# Verbraucherpreise, aufgerufen am 14.09.2006.
23. Jentzsch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved **analysis of malondialdehyde in human body fluids.** In: Free radical biology & medicine (1996). Nr. 20(2) S. 251-256.
24. Kannel WB; Stampfer MJ; Castelli WP; Verter J: **The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study.** In: American heart journal. 108 (1984). Nr. 5, S. 1347-1352.
25. Kasiske BL; Vazquez MA; Harmon WE; Brown RS; Danovitch GM; Gaston RS; Roth D; Scandling JD; Singer GG: **Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation.** In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 11 Suppl 15 (2000). Nr. S. S1-86.
26. Keller CK: **Praxis der Nephrologie.** Springer Verlag, Berlin (2002).
27. Khan K; Kunz R; Kleijnen J, Antes G: **Systematic reviews for evidence based medicine. How to review and apply findings of healthcare literature.** London, The Royal Society of Medicine. 2002.
28. Kobayashi S; Moriya H; Aso K; Ohtake T: **Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells.** In: Kidney international. 63 (2003). Nr. 5, S. 1881-1887.

29. Kromhout D: **Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe**. In: Public Health Nutrition. 4 (2001). Nr. 2B, S. 441-457.
30. Lehr HA; Sagban TA; Kirkpatrick CJ: **[Atherosclerosis--progression by nonspecific activation of the immune system]**. In: Medizinische Klinik (Munich) 97 (2002). Nr. 4, S. 229-235.
31. Lowrie EG; Huang WH; Lew NL: **Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: a preliminary comparison**. In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 26 (1995). Nr. 1, S. 220-228.
32. Lubin P: **Nierenersatztherapie auf Intensivstationen**. In: Intensiv (2001). Nr. 9, S. 15-22
33. Mackay J: **The Atlas of Heart Disease and Stroke**. WHO, 2004.
34. Magee CC; Pascual M: **Update in renal transplantation**. In: Archives of internal medicine. 164 (2004). Nr. 13, S. 1373-1388.
35. Mann JF; Lonn EM; Yi Q; Gerstein HC; Hoogwerf BJ; Pogue J; Bosch J; Dagenais GR; Yusuf S: **Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study**. In: Kidney international. 65 (2004). Nr. 4, S. 1375-1380.
36. Massy ZA; Nguyen-Khoa T: **Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management**. In: Journal of nephrology. 15 (2002). Nr. 4, S. 336-341.
37. Moher D; Cook DJ; Eastwood S; Olkin I; Rennie D; Stroup DF: **Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement**. In: Lancet (1999). Nr. 354, S. 1896-1900.
38. O. N.: **K / DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification**. In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 39 (2002). Nr. 2 Suppl 1, S. S1-266.
39. O. N.: **U.S. Renal Data System, USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD**. 2004.
40. Odetti P; Garibaldi S; Gurreri G; Aragno I; Dapino D; Pronzato MA; Marinari UM: **Protein oxidation in hemodialysis and kidney transplantation**. In: Metabolism 45 (1996). Nr. 11, S. 1319-1322.
41. Parfrey PS; Foley RN: **The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure**. In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 10 (1999). Nr. 7, S. 1606-1615.
42. Pascual M; Swinford RD; Tolckoff-Rubin N: **Acute renal failure: role of dialysis membrane biocompatibility**. In: Annual review of medicine. (1997). Nr. 48, S. 467-476.
43. Schiller HJ; Reilly PM; Bulkley GB: **Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy**. In: Critical care medicine. 21 (1993). Nr. 2 Suppl, S. 92-102.

44. Shekelle P; Hardy ML; Coulter I; Udani J; Spar M; Oda K; Jungvig LK; Tu W; Suttorp MJ; Valentine D; Ramirez L; Shanman R; Newberry SJ: **Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer.** In: Evidence report / technology assessment. (Summ.) 2003). Nr. 75, S. 1-3.
45. Siems WG; Sommerburg O; Grune T: **Erythrocyte free radical and energy metabolism.** In: Clinical nephrology. 53 (2000). Nr. 1 Suppl, S. 9-17.
46. Sommerburg O; Grune T; Hampl H; Riedel E; van Kuijk FJ; Ehrich JH; Siems WG: **Does long-term treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in haemodialysed patients?** In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 13 (1998). Nr. 10, S. 2583-2587.
47. Sommerburg, O; Sostmann, K; Grune, T; Ehrich, JH: **Oxidative stress in hemodialysis patients treated with a dialysis membrane which has alpha-tocopherol bonded to its surface.** In: Biofactors 10 (1999). Nr. 2-3, S. 121-124.
48. Stahl W; Sies H: **Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids.** In: Diabetes Suppl 2 (1997). Nr. 46, S. S14-S18.
49. Stephens NG; Parsons A; Schofield PM; Kelly F; Cheeseman K; Mitchinson MJ; Brown MJ: **Randomised controlled trial of Vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS).** In: Lancet (1996). Nr. 347, S. 781-786.
50. Tarng DC; Huang TP; Wei YH; Liu TY; Chen HW; Wen CT; Yang WC: **8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients.** In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 36 (2000). Nr. 5, S. 934-944.
51. Tepel M; van der Giet M; Statz M; Jankowski J; Zidek W: **The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial.** In: Circulation 107 (2003). Nr. 7, S. 992-995.
52. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators: **Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial.** In: JAMA: the journal of the American Medical Association. (2005). Nr. 293, S. 1338-1347.
53. Wautier JL; Guillausseau PJ: **Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy.** In: Diabetes & metabolism. 27 (2001). Nr. 5 Pt 1, S. 535-542.
54. Yusuf S; Dagenais G; Pogue J; Bosch J; Sleight P: **Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients: The Heart Outcome Prevention Evaluation Investigators Study.** In: The New England journal of medicine (2000). Nr. 342, S. 154-160.

6.2 Bewertete Literatur

55. Boaz M; Smetana S; Weinstein T; Matas Z; Gafer U; Iaina A; Knecht A; Weissgarten Y; Brunner D; Fainaru M; Green MS: **Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet 356 (2000). Nr. 9237, S. 1213-1218.
56. Bufano G; Usberti M; Mandolfo S; Malberti F; Piroddi M; Galli F: **Von Willebrand factor and autoantibodies against oxidized LDL in hemodialysis patients treated with vitamin E-modified dialyzers.** In: The International journal of artificial organs 27 (2004). Nr. 3, S. 214-221.
57. Calò LA; Naso A; Pagnin E; Davis PA; Castoro M; Corradin R; Riegler P; Cascone C; Huber W; Piccoli A: **Vitamin E-coated dialyzers reduce oxidative stress related proteins and markers in hemodialysis--a molecular biological approach.** In: Clinical nephrology 62 (2004). Nr. 5, S. 355-361.
58. Chao JCJ; Yuan MD; Chen PY; Chien SW: **Vitamin C and E supplements improve the impaired antioxidant status and decrease plasma lipid peroxides in hemodialysis patients.** In: Journal of nutritional biochemistry 13 (2002). Nr. N11, S. 653-663.
59. Clermont G; Lecour S; Cabanne JF; Motte G; Guillard JC; Chevet D; Rochette L: **Vitamin E-coated dialyzer reduces oxidative stress in hemodialysis patients.** In: Free radical biology & medicine 31 (2001). Nr. 2, S. 233-241.
60. Eiselt J; Racek J; Trefil L; Opatrný K Jr: **Effects of a vitamin E-modified dialysis membrane and vitamin C infusion on oxidative stress in hemodialysis patients.** In: Artificial organs 25 (2001). Nr. 6, S. 430-436.
61. Gerstein HC; Bosch J; Pogue J; Taylor DW; Zinman B; Yusuf S: **Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation.** In: Diabetes care 19 (1996). Nr. 11, S. 1225-1228.
62. Hara T; Takahashi N; Kiyomoto H; Aki Y; Fujioka H; Shokoji T; Matsubara K; Moriwak, K; Kondo N; Kiyomoto K; Hirohata M; Ishizu T; Akiyama K; Nishiyama A; Ohmori K; Kohno M: **Reduction of Oxidized Low-Density Lipoprotein by the Long-Term Use of Vitamin E-Coated Dialyzers in Hemodialysis Patients.** In: Dialysis and Transplantation 33 (2004). Nr. 4, S. 197-207.
63. Khajehdehi P: **Effect of vitamins on the lipid profile of patients on regular hemodialysis.** In: Scandinavian journal of urology and nephrology (2000). Nr. 34, S. 62-66.
64. Kobayashi S; Moriya H; Aso K; Ohtake T: **Vitamin E-bonded hemodialyzer improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells.** In: Kidney international 63 (2003). Nr. 5, S. 1881-1887.
65. Mann JF; Lonn EM; Yi Q; Gerstein HC; Hoogwerf BJ; Pogue J; Bosch J; Dagenais GR; Yusuf S: **Effects of vitamin E on cardiovascular outcomes in people with mild-to-moderate renal insufficiency: results of the HOPE study.** In: Kidney international 65 (2004). Nr. 4, S. 1375-1380.

66. Mune M; Yukawa S; Kishino M; Otani H; Kimura K; Nishikawa O; Takahashi T; Kodama N; Saika Y; Yamada Y: **Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients.** In: *Kidney international. Suppl.* (1999). Nr. 71, S. 126-129.
67. Nakamura T; Kawagoe Y; Matsuda T; Takahashi Y; Sekizuka K; Ebihara I; Koide H: **Effects of LDL apheresis and vitamin E-modified membrane on carotid atherosclerosis in hemodialyzed patients with arteriosclerosis obliterans.** In: *Kidney & blood pressure research* 26 (2003). Nr. 3, S. 185-191.
68. Pertosa G; Grandaliano G; Soccio M; Martino C; Gesualdo L; Schena FP: **Vitamin E-modified filters modulate Jun N-terminal kinase activation in peripheral blood mononuclear cells.** In: *Kidney international* 62 (2002). Nr. 2, S. 602-610.
69. Roob JM; Khoschsorur G; Tiran A; Horina JH; Holzer H; Winklhofer-Roob BM: **Vitamin E attenuates oxidative stress induced by intravenous iron in patients on hemodialysis.** In: *Journal of the American Society of Nephrology JASN* 11 (2000). Nr. 3, S. 539-549.
70. Tamg DC; Huang TP; Liu TY; Chen HW; Sung YJ; Wei YH: **Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients.** In: *Kidney international* 58 (2000). Nr. 2, S. 790-799.
71. Tamg DC; Liu TY; Huang TP: **Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients.** In: *Kidney international* 66 (2004). Nr. 2, S. 820-831.
72. Tsuruoka S; Kawaguchi A; Nishiki K; Hayasaka T; Fukushima C; Sugimoto K; Saito T; Fujimura A: **Vitamin E-bonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure.** In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 39 (2002). Nr. 1, S. 127-133.
73. Usberti M; Gerardi G; Bufano G; Tira P; Micheli A; Albertini A; Floridi A; Di, L; Galli F: **Effects of erythropoietin and vitamin E-modified membrane on plasma oxidative stress markers and anemia of hemodialyzed patients.** In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 40 (2002). Nr. 3, S. 590-599.
74. Williams MJA; Sutherland WHF; McCormick MP; De, J; McDonald JR; Walker RJ: **Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients.** In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 16 (2001). Nr. 6, S. 1251-1255.
75. Yusuf et al.: **The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events.** *The Canadian journal of cardiology* 12 (1996) Nr. 2, S. 127-137.

6.3 Ausgeschlossene Literatur

6.3.1 Thematisch relevante Literaturstelle ohne eigene Ergebnisse oder Hintergrundliteratur

76. O. N.: **NKF task force develops recommendations to help reduce CVD mortality in ESRD patients.** In: Nephrology news & issues 12 (1998). Nr. 6, S. 41-45.
77. O. N.: **European Society of Cardiology: First reports: HOPE study demonstrates cardiovascular event prevention.** In: British Journal of Cardiology 6 (1999). Nr. 9, S. 484-485.
78. O. N.: **Section IV: Long-term management of the transplant recipient.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Nr. 17 SUPPL., S. 3-67.
79. Abbott KC; Hypolite IO; Hshieh P; Cruess D; Agodoa LYC; Welch PG; Taylor AJ; Yuan CM: **The impact of renal transplantation on the incidence of congestive heart failure in patients with end-stage renal disease due to diabetes.** In: Journal of nephrology 14 (2001). Nr. 5, S. 369-376.
80. Abbott KC; Yuan CM; Taylor AJ; Cruess DF; Agodoa LYC: **Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression.** In: Journal of the American Society of Nephrology 14 (2003). Nr. 9, S. 2358-2365.
81. Andreucci VE; Fissell RB; Bragg-Gresham JL; Ethier J; Greenwood R; Pauly M; Wizemann V; Port FK: **Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients.** In: American Journal of Kidney Diseases 44 (2004). Nr. N5, S2, S. 61-67.
82. Annuk M; Zilmer M; Fellstrom B: **Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: Impact on cardiovascular disease.** In: Kidney international (2003). Nr. 63, S. 50-53.
83. Austen SK; Coombes JS; Fassett RG: **Homocystein-lowering therapy in renal disease.** In: Clinical nephrology 60 (2003). Nr. 6, S. 375-385.
84. Austen SK; Coombes JS; Fassett RG: **Homocysteine and cardiovascular disease in renal disease.** In: Nephrology 8 (2003). Nr. 6, S. 285-295.
85. Aviram M: **Lipid peroxidation and atherosclerosis: The importance of selected patient group analysis.** In: Israel Medical Association Journal 5 (2003). Nr. 10, S. 734-735.
86. Baigent C; Burbury K; Wheeler D: **Premature cardiovascular disease in chronic renal failure.** In: Lancet 356 (2000). Nr. 9224, S. 147-152.
87. Ballmer PE; Reinhart WH; Gey KF: **Antioxidative Vitamine und Krankheit – Risiken einer suboptimalen Versorgung.** In: Therapeutische Umschau 51 (1994). Nr. 7, S. 467-474.
88. Blackhall ML; Coombes JS; Fassett R: **The relationship between antioxidant supplements and oxidative stress in renal transplant recipients: A review.** In: ASAIO Journal 50 (2004). Nr. 5, S. 451-457.

89. Bloomgarden ZT: **Inflammation and insulin resistance**. In: Diabetes care 26 (2003). Nr. 6, S. 1922-1926.
90. Bommer J: **Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Suppl., S. 8-12.
91. Bostom AG; Kronenberg F; Gohh RY; Schwenger V; Kuen E; König P; Kraatz G; Lhotta K; Mann JFE; Müller GA; Neyer U; Riegel W; Riegler P; Ritz E; Selhub J: **Chronic renal transplantation: A model for the hyperhomocysteinemia of renal insufficiency**. In: Atherosclerosis 156 (2001). Nr. 1, S. 227-230.
92. Braun WE: **Renal Transplantation: Basic Concepts and Evolution of Therapy**. In: Journal of Clinical Apheresis 18 (2003). Nr. 3, S. 141-152.
93. Briggs JD: **Cardiovascular complications in renal transplantation**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 16 (2001). Suppl., S. 156-158.
94. Bunout D: **Therapeutic potential of vitamin E in heart disease**. In: Expert opinion on investigational drugs 9 (2000). Nr. 11, S. 2629-2635.
95. Canaud B; Cristol J; Morena M; Leray-Moragues H; Bosc J; Vaussenat F: **Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients**. In: Blood purification 17 (1999). Nr. 2-3, S. 99-106.
96. Coresh J; Astor B; Sarnak MJ: **Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease**. In: Current opinion in nephrology and hypertension 13 (2004). Nr. 1, S. 73-81.
97. Covic A; Gusbeth-Tatomir P; Goldsmith DJA: **The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease**. In: Journal of nephrology 16 (2003). Nr. 4, S. 476-486.
98. Crook ED; Flack JM; Salem M; Salahudeen AK; Hall J: **Primary renal disease as a cardiovascular risk factor**. In: American Journal of the Medical Sciences 324 (2002). Nr. 3, S. 138-145.
99. Curtis BM; Levin A; Parfrey PS: **Multiple risk factor intervention in chronic kidney disease: Management of cardiac disease in chronic kidney disease patients**. In: Medical Clinics of North America 89 (2005). Nr. 3, S. 511-523.
100. De Vriese AS; Verbeke F; Schrijvers BF; Lameire NH: **Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure?** In: Kidney international 61 (2002). Nr. 4, S. 1199-1209.
101. Deicher R; Hörl WH: **Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients**. In: Kidney & blood pressure research 26 (2003). Nr. 2, S. 100-106.
102. Drueke TB: **Genesis of atherosclerosis in uremic patients**. In: Mineral and electrolyte metabolism (1999). Nr. 25, S. 251-257.
103. Meguid El Nahas A; Bello AK: **Chronic kidney disease: The global challenge**. In: Lancet 365 (2005). Nr. 9456, S. 331-340.

104. Fellström B: **Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease.** In: BioDrugs 15 (2001). Nr. 4, S. 261-278.
105. Forsythe JLR: **Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome.** In: Transplantation 72 (2001). Nr. 6, S. 16-19.
106. Friedman AN; Rosenberg IH; Selhub J; Levey AS; Bostom AG: **Hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients.** In: American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2 (2002). Nr. 4, S. 308-313.
107. Galle J: **Oxidative stress in chronic renal failure.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 16 (2001). Nr. 11, S. 2135-2137.
108. Galle J; Seibold S: **Has the time come to use antioxidant therapy in uraemic patients?** In: Nephrology Dialysis Transplantation 18 (2003). Nr. 8, S. 1452-1455.
109. Gordon CA; Himmelfarb J: **Antioxidant therapy in uremia: evidence-based medicine?** In: Seminars in dialysis 17 (2004). Nr. 5, S. 327-332.
110. Gross JL; de Azevedo MJ ; Silveiro SP; Canani LH; Caramori ML; Zelmanovitz T: **Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment.** In: Diabetes care 28 (2005). Nr. 1, S. 164-176.
111. Gupta R; Birnbaum Y; Uretsky BF: **The renal patient with coronary artery disease: Current concepts and dilemmas.** In: Journal of the American College of Cardiology 44 (2004). Nr. 7, S. 1343-1353.
112. Handelman GJ: **Current studies on oxidant stress in dialysis.** In: Blood purification 21 (2003). Nr. 1, S. 46-50.
113. Hasselwander O; Young IS: **Oxidation of low-density lipoprotein and atherosclerosis in chronic renal failure.** In: Medical hypotheses 49 (1997). Nr. N5, S. 389-395.
114. Herrmann W: **The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: An overview.** In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 39 (2001). Nr. N8, S. 666-674.
115. Himmelfarb J; Stenvinkel P; Ikizler TA; Hakim RM: **Perspectives in renal medicine: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia.** In: Kidney international 62 (2002). Nr. 5, S. 1524-1538.
116. Iannone A; Bergamini S; Bellei E; Rota C; Tomasi A: **Chronic inflammation in end stage renal disease: Markers of oxidative stress and redox modification.** In: Free radical biology & medicine 36 (2004). Suppl. 1, S. 39
117. Inoguchi T; Tsubouchi H; Etoh T; Kakimoto M; Sonta T; Utsumi H; Sumimoto H; Yu HY; Sonoda N; Inuo M; Sato N; Sekiguchi N; Kobayashi K; Nawata H: **A possible target of antioxidative therapy for diabetic vascular complications-vascular NAD(P)H oxidase.** In: Current Medicinal Chemistry 10 (2003). Nr. 17, S. 1759-1764.

118. Inoguchi T; Sonta T; Tsubouchi H; Etoh T; Kakimoto M; Sonoda N; Sato N; Sekiguchi N; Kobayashi K; Sumimoto H; Utsumi H; Nawata H: **Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: Role of vascular NAD(P)H oxidase.** In: Journal of the American Society of Nephrology 14 (2003). Suppl., S. 227-232.
119. Jennings PE: **From hemobiology to vascular disease: A review of the potential of gliclazide to influence the pathogenesis of diabetic vascular disease.** In: Journal of diabetes and its complications 8 (1994). Nr. 4, S. 226-230.
120. Jialal I; Traber M; Devaraj S: **Is there a vitamin E paradox?** In: Current opinion in lipidology 12 (2001). Nr. 1, S. 49-53.
121. Jialal I; Devaraj S: **Prospective vitamin E clinical trials.** In: The antioxidant vitamins C and E. Proceedings of a symposium held at the 2002 World Congress of the Oxygen Club of California, Santa Barbara, California, USA, 6-9 March (2002). Nr. S. 243-254.
122. Johnson DW: **Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency.** In: Internal medicine journal 34 (2004). Nr. 1-2, S. 50-57.
123. Jungers P; Massy ZA; Khoa TN; Fumeron C; Labrunie M; Lacour B; Descamps-Latscha B; Man NK: **Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 12 (1997). Nr. N12, S. 2597-2602.
124. Kasiske B; Cosio FG; Beto J; Bolton K; Chavers BM; Grimm J; Levin A; Masiri B; Parekh R; Wanner C; Wheeler DC; Wilson PWF; Glowacki K: **Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: A report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.** In: American Journal of Transplantation 4 (2004). Suppl., S. 13-53.
125. Kasiske BL: **Cardiovascular disease after renal transplantation.** In: Seminars in nephrology 20 (2000). Nr. 2, S. 176-187.
126. Kasiske BL; Cohen JJ; Harrington JT; Madias NE; Rabb H; Rosenberg M; Herzog CA; Aaronson M; Adrogué HE; Anjum S; Berkseth R: **Ischemic heart disease after renal transplantation.** In: Kidney international 61 (2002). Nr. 1, S. 356-369.
127. Kaskel F: **Chronic renal disease: A growing problem.** In: Kidney international 64 (2003). Nr. 3, S. 1141-1151.
128. Kendrick E: **Cardiovascular disease and the renal transplant recipient.** In: American Journal of Kidney Diseases 38 (2001). Nr. 6, S. 36-43.
129. Keusch G: **Supportive Massnahmen in der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz.** In: Therapeutische Umschau. Revue therapeutique 59 (2002). Nr. 3, S. 117-121.
130. Kiberd BA; West KA: **Targeting cardiovascular risk in renal transplantation.** In: Transplantation proceedings 33 (2001). Nr. 1-2, S. 1117-1118.

131. Kiberd BA: **Cardiovascular risk reduction in renal transplantation. Strategies for success.** In: *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 54 (2002). Nr. 2, S. 51-63.
132. Kitiyakara C; Gonin J; Massy Z; Wilcox CS: **Non-traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease: oxidate stress and hyperhomocysteinemia.** In: *Current opinion in nephrology and hypertension* 9 (2000). Nr. 5, S. 477-487.
133. Kopple JD: **The National Kidney Foundation K / DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients.** In: *American Journal of Kidney Diseases* 38 (2001). Nr. 4, S. 68-73.
134. Levin A; Foley RN: **Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency.** In: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 36 (2000). Nr. 6 Suppl 3, S. S24-S30.
135. Lim SL; Lee EJ; Myint CC; Ong KT; Tay ME; Yusuf N; Ong CN: **Oral intake and serum levels of ascorbic acid in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients.** In: *Advances in peritoneal dialysis* 17 (2001). S. 215-218.
136. Locatelli F; Marcelli D; Conte F; D'Amico M; Del Vecchio L; Limido A; Malberti F; Spotti D: **Cardiovascular disease in chronic renal failure: The challenge continues.** In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 15 (2000). Suppl., S. 69-80.
137. Locatelli F; Del Vecchio L; Pozzoni P: **The importance of early detection of chronic kidney disease.** In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 17 (2002). Suppl., S. 2-7.
138. Locatelli F; Canaud B; Eckardt KU; Stenvinkel P; Wanner C; Zoccali C: **Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome.** In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 (2003). Nr. 7, S. 1272-1280.
139. Logar CM; Herzog CA; Beddhu S: **Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations.** In: *The American journal of the medical sciences* 325 (2003). Nr. 4, S. 214-227.
140. Madore F: **Uremia-related metabolic cardiac risk factors in chronic kidney disease.** In: *Seminars in dialysis* 16 (2003). Nr. N2, S. 148-156.
141. Makoff R: **Vitamin replacement therapy in renal failure patients.** In: *Mineral and electrolyte metabolism* 25 (1999). Nr. 4-6, S. 349-351.
142. Mann VJ: **Niereninsuffizienz und kardiovaskuläres Risiko: Grenzwertig erhöhtes Serumkreatinin – Schon ein Warnzeichen?** In: *MMW-Fortschritte der Medizin* 143 (2001). Nr. 48, S. 30-34.
143. Massy ZA: **Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients.** In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 15 (2000). Suppl., S. 81-91.
144. Massy ZA; Nguyen-Khoa T: **Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management.** In: *Journal of nephrology* 15 (2002). Nr. 4, S. 336-341.

145. Mathur S; Devaraj S; Jialal I: **Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease.** In: Current opinion in nephrology and hypertension 11 (2002). Nr. 2, S. 141-147.
146. McClellan WM: **Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease.** In: Medical Clinics of North America 89 (2005). Nr. 3, S. 419-445.
147. McCullough PA: **Opportunities for improvement in the cardiovascular care of patients with end-stage renal disease.** In: Advances in Chronic Kidney Disease 11 (2004). Nr. 3, S. 294-303.
148. McGrath LT; Treacy R; McClean E; Brown JH: **Oxidative stress in cyclosporin and azathioprine treated renal transplant patients.** In: Clinica Chimica Acta 264 (1997). Nr. 1, S. 1-12.
149. Meagher EA: **Treatment of atherosclerosis in the new millennium: is there a role for vitamin E?** In: Preventive cardiology 6 (2003). Nr. 2, S. 85-90.
150. Mix TC; St Peter WL; Ebben J; Xue J; Pereira BJG; Kausz AT; Collins AJ: **Hospitalization During Advancing Chronic Kidney Disease.** In: American Journal of Kidney Diseases 42 (2003). Nr. 5, S. 972-981.
151. Morena M; Cristol JP; Senécal L; Leray-Moragues H; Krieter D; Canaud B: **Oxidative stress in hemodialysis patients: Is NADPH oxidase complex the culprit?** In: Kidney International, Suppl. 61 (2002). Nr. 80, S. 109-114.
152. Nagel E; Meyer, Meyer zu Vilsendorf A; Bartels M; Pichlmayr R: **Antioxidative vitamins in prevention of ischemia / reperfusion injury.** In: International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition 67 (1997). Nr. 5, S. 298-306.
153. Nguyen-Khoa T; Massy ZA; Witko-Sarsat V; Thévenin M; Touam M; Lambrey G; Lacour B; Drüeke TB; Scamps-Latsch, B: **Critical evaluation of plasma and LDL oxidant-trapping potential in hemodialysis patients.** In: Kidney international 56 (1999). Nr. 2, S. 747-753.
154. Nourooz-Zadeh J: **Effect of dialysis on oxidative stress in uraemia.** In: Redox report: communications in free radical research 4 (1999). Nr. 1-2, S. 17-22.
155. Ongajooth L; Ongajooth S; Likidlilid A; Chantachum Y; Shayakul C; Nilwarangkur S: **Role of lipid peroxidation, trace elements and anti-oxidant enzymes in chronic renal disease patients.** In: Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet 79 (1996). Nr. 12, S. 791-800.
156. Paller MS: **Free radical-mediated postischemic injury in renal transplantation.** In: Renal failure 14 (1992). Nr. 3, S. 257-260.
157. Pandav CS; Anand K; Gupta S; Murthy GV: **Cost of vitamin A and iron supplementation to "at risk" population.** In: Unbekannt (1899).
158. Pecoits-Filho R; Stenvinkel P; Yee-Moon W; Heimbürger O; Lindholm B: **Chronic inflammation in peritoneal dialysis: The search for the holy grail?** In: Peritoneal Dialysis International 24 (2004). Nr. 4, S. 327-339.

159. Pennell JP: **Optimizing medical management of patients with pre-end-stage renal disease.** In: American Journal of Medicine 111 (2001). Nr. 7, S. 559-568.
160. Querfeld U: **Is atherosclerosis accelerated in young patients with end-stage renal disease? The contribution of paediatric nephrology.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Nr. 5, S. 719-722.
161. Rahman M; Smith MC: **Chronic renal insufficiency: A diagnostic and therapeutic approach.** In: Archives of Internal Medicine 158 (1998). Nr. 16, S. 1743-1752.
162. Rao PVLN; Dakshinamurty KV; Saibaba KSS; Raghavan MSS; Vijayabhaskar M; Sreekrishna V; Ambekar JG; Jayaseelan L: **Oxidative stress in haemodialysis - intradialytic changes.** In: Redox Report 6 (2001). Nr. N5, S. 303-309.
163. Rao PVLN; Dakshinamurty KV; Saibaba KSS; Sheela RB; Venkataramana G; Sreekrishna V; Ambekar JG; Jayaseelan L: **Oxidative stress in haemodialysis: immediate changes caused by passage of blood through the dialyser.** In: Annals of clinical biochemistry 38 (2001). Nr. P4, S. 401-405.
164. Rock CL; Jahnke MG; Gorenflo DW; Swartz RD; Messana JM: **Racial group differences in plasma concentrations of antioxidant vitamins and carotenoids in hemodialysis patients.** In: The American journal of clinical nutrition 65 (1997). Nr. 3, S. 844-850.
165. Rossert JA; Wauters JP: **Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Suppl., S. 19-28.
166. Satyan S; Rocher LL: **Impact of kidney transplantation on the progression of cardiovascular disease.** In: Advances in Chronic Kidney Disease 11 (2004). Nr. 3, S. 274-293.
167. Schaefer RM; Teschner M; Kosch M: **Folate metabolism in renal failure.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Suppl., S. 24-27.
168. Schiller HJ; Reilly PM; Bulkley GB: **Antioxidant therapy.** In: Critical Care Medicine 21 (1993). Nr. 2, S. S92-S102.
169. Schomig M; Ritz E: **Cardiovascular problems in diabetic patients on renal replacement therapy.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 15 (2000). Suppl., S. 111-116.
170. Schreiber BD: **Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis.** In: American Journal of the Medical Sciences 325 (2003). Nr. 4, S. 179-193.
171. Shekelle, P; Morton S; Hardy M: **Effect of Supplemental Antioxidants Vitamin C, Vitamin E, and Coenzyme Q10 for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease.** USA, 2003.
172. Siems W; Quast S; Carluccio F; Wiswedel I; Hirsch D; Augustin W; Kraemer K; Hampf H; Sommerburg O: **Oxidative stress in cardio renal anemia syndrome: Correlations and therapeutic possibilities.** In: Clinical nephrology 60 (2003). Suppl.1, S. 22-30.

173. Silverberg D; Wexler D; Blum M; Schwartz D; Iaina A: **The association between congestive heart failure and chronic renal disease.** In: Current opinion in nephrology and hypertension 13 (2004). Nr. 2, S. 163-170.
174. Silverstein DM: **Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients.** In: Pediatric Transplantation 8 (2004). Nr. 4, S. 386-393.
175. Sorrell VL: **Diagnostic tools, and management strategies for coronary artery disease in patients with end-stage renal disease.** In: Seminars in nephrology 21 (2001). Nr. 1, S. 13-24.
176. Stahl W; Sies H: **Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids.** In: Diabetes 46 Suppl. 2 (1997). S. 14-18.
177. Taccone-Gallucci M; Lubrano R; Meloni C; Morosetti M; Adolfo CM; Casciani CU: **Malonyldialdehyde content of cell membranes is the most important marker of oxidative stress in haemodialysis patients.** In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 13 (1998). Nr. 10, S. 2711-2712.
178. Tepel M; van der Giet M; Zidek W: **Antioxidative Therapie bei Gefäß- und Nierenerkrankungen.** In: Medizinische Klinik 97 (2002). Nr. 3, S. 144-151.
179. Terawaki H; Yoshimura K; Hasegawa T; Matsuyama Y; Negawa T; Yamada K; Matsushima M; Nakayama M; Hosoya T; Era S: **Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: Examination with the redox state of albumin.** In: Kidney international 66 (2004). Nr. N5, S. 1988-1993.
180. Túri S; Németh I; Varga I; Matkovic B: **Erythropoetin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation.** In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 14 (1999). Nr. 1, S. 252-253.
181. van Dam PS: **Oxidative stress and diabetic neuropathy: Pathophysiological mechanisms and treatment perspectives.** In: Diabetes-Metabolism Research and Reviews 18 (2002). Nr. 3, S. 176-184.
182. Vaziri ND: **Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension.** In: Current opinion in nephrology and hypertension 13 (2004). Nr. 1, S. 93-99.
183. Violi F; Loffredo L; Maranghi M: **Effect of vitamins E and C on transplant-associated atherosclerosis.** In: Lancet (North American Edition) 360 (2002). Nr. 9331, S. 486.
184. Weiss MF: **Vitamin E for dialysis patients.** In: Seminars in dialysis 14 (2001). Nr. 1, S. 71-72.
185. Westhuyzen J; Adams CE; Fleming SJ: **Evidence for oxidative stress during in vitro dialysis.** In: Nephron 70 (1995). Nr. 1, S. 49-54.
186. White SL; Cass A; Atkins RC; Chadban SJ: **Chronic kidney disease in the general population.** In: Advances in Chronic Kidney Disease 12 (2005). Nr. 1, S. 5-13.

187. Winklhofer-Roob BM; Rock E; Ribalta J; Shmerling DH; Roob JM: **Effects of vitamin E and carotenoid status on oxidative stress in health and disease. Evidence obtained from human intervention studies.** In: Molecular aspects of medicine 24 (2003). Nr. 6, S. 391-402.
188. Wratten ML; Galaris D; Tetta C; Sevanian A: **Evolution of oxidative stress and inflammation during hemodialysis and their contribution to cardiovascular disease.** In: Antioxidants and Redox Signaling 4 (2002). Nr. 6, S. 935-944.
189. Yaqoob MM: **Emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease.** In: Journal of nephrology 15 (2002). Nr. 2, S. 205-208.

Primärstudie, Zielgröße erfüllt Einschlusskriterien nicht

190. Hultquist M; Hegbrant J; Nilssonthorell C; Lindholm T; Nilsson P; Linden T; Hultquistbengtsson U: **Plasma-concentrations of vitamin C, vitamin E and / or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis.** In: Clinical nephrology 47 (1997). Nr. N1, S. 37-46.
191. Németh I; Túri S; Haszon I; Bereczki C: **Vitamin E alleviates the oxidative stress of Erythropoetin in uremic children on hemodialysis.** In: Pediatric nephrology: journal of the International Pediatric Nephrology Association 14 (2000). Nr. 1, S. 13-17.
192. Norio K; Wikström M; Salmela K; Kyllönen L; Lindgren L: **Ascorbic acid against reperfusion injury in human renal transplantation.** In: Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation 16 (2003). Nr. 8, S. 480-485.
193. Centre for Reviews and Dissemination: **The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (1997). Issue 2005 / 1, S. DA953279.

Primärstudie, Studienpopulation erfüllt Einschlusskriterien nicht

194. Centre for Reviews and Dissemination: **Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases: an update on epidemiological and clinical trials data (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (1999). Issue 2005 / 1, S. DA971422.
195. Centre for Reviews and Dissemination: **Chronic antioxidant use and changes in endothelial dysfunction: a review of clinical investigations (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2000). Issue 2005 / 1, S. DA991747.
196. Centre for Reviews and Dissemination: **Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review (Structured abstract).** In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (2003). Issue 2005 / 1, S. DA20021269.
197. Alkhenizan A; Palda VA; the Canadian Task Force on Preventive Health Care: **The Role of Vitamin E Supplements in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Systematic Review and Recommendations.** Kanada, 2003.

198. Bonnefont-Rousselot D; Jaudon MC; Issad B; Cacoub P; Congy F; Jardel C; Delattre J; Jacobs C: **Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis**. In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 12 (1997). Nr. 7, S. 1399-1405.
199. Davey PJ; Schulz M; Gliksman M; Dobson M; Aristides M; Stephens NG: **Cost-effectiveness of vitamin E therapy in the treatment of patients with angiographically proven coronary narrowing (CHAOS trial) (Structured abstract)**. In: Unbekannt (1899).
200. Hoogwerf BJ; Young JB: **The HOPE study. Ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not**. In: Cleveland Clinic journal of medicine 67 (2000). Nr. 4, S. 287-293.
201. Racek J; Rusnakova H; Trefil L; Siala KK: **The influence of folate and antioxidants on homocysteine levels and oxidative stress in patients with hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia**. In: Physiology Research 54 (2005). Nr. N1, S. 87-95.
- Primärstudie, Intervention erfüllt Einschlusskriterien nicht**
202. Al-Ghamdi JM; Al-Jafari AA; Alhomida AS: **Investigation of the effects of gender and chronic hemodialysis treatment on serum vitamin C (ascorbate) and its oxidized metabolites concentrations in chronic renal failure patients**. In: Biomedical Research 9 (1998). Nr. 2, S. 115-123.
203. Annuk M; Fellstrom B; Akerblom O; Zilmer K; Vihalemm T; Zilmer M: **Oxidative stress markers in pre-uremic patients**. In: Clinical nephrology 56 (2001). Nr. N4, S. 308-314.
204. Campise M; Bamonti F; Novembrino C; Ippolito S; Tarantino A; Cornelli U; Lonati S; Cesana BM; Ponticelli C: **Oxidative stress in kidney transplant patients**. In: Transplantation 76 (2003). Nr. 10, S. 1474-1478.
205. Cantarell C; Bonal J; Sierra C; Pastor C; Lauzurica R; Capdevila L: **Vitamin E in kidney transplantation: Effect of treatment with simvastatin in hypercholesterolemia**. In: Transplantation proceedings 27 (1995). Nr. 4, S. 2222-2223.
206. Clermont G; Lecour S; Lahet J; Siohan P; Vergely C; Chevet D; Rifle G; Rochette L: **Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients**. In: Cardiovascular research 47 (2000). Nr. 3, S. 618-623.
207. Dakshinamurty KV; Rao PV; Saibaba KS; Sheela RB; Sreekrishna V; Venakataramana G; Shyam C; Jayaseelan L: **Oxidative stress in hemodialysis--postdialytic changes**. In: Clinical laboratory 49 (2003). Nr. 5-6, S. 255-261.
208. Dorchy H: **Lower plasma Vitamin C levels in young type I diabetic patients with microalbuminuria**. In: Journal of diabetes and its complications 13 (1999). Nr. 2, S. 119.
209. Draï J; Bannier E; Chazot C; Hurot JM; Goedert G; Jean G; Charra B; Laurent G; Baltassat P; Revol A: **Oxidants and antioxidants in long-term haemodialysis patients**. In: Il Farmaco 56 (2001). Nr. 5-7, S. 463-465.

210. Durak I; Kavutcu M; Cimen MYB; Avcı A; Elgun S; Ozturk HS: **Oxidant / antioxidant status of erythrocytes from patients with chronic renal failure: Effects of hemodialysis.** In: Medical Principles and Practice 10 (2001). Nr. N4, S. 187-190.
211. Dursun E; Ozben T; Süleymanlar G; Dursun B; Yakupoglu G: **Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants.** In: Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC 40 (2002). Nr. 10, S. 1009-1013.
212. Eiselt J; Racek J; Opatrny K Jr.: **Oxidative stress: The effect of Erythropoetin and the dialysis membrane.** In: International Journal of Artificial Organs 23 (2000). Nr. 1, S. 33-40.
213. Erdogan C; Ünlüçerçi Y; Türkmen A; Kuru A; Cetin O; Bekpınar S: **The evaluation of oxidative stress in patients with chronic renal failure.** In: Clinica Chimica Acta 322 (2002). Nr. 1-2, S. 157-161.
214. Gerardi G; Usberti M; Martini G; Albertini A; Sugherini L; Pompella, A; Di LD: **Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation.** In: Clinical chemistry and laboratory medicine: 40 (2002). Nr. 2, S. 104-110.
215. Gerstein HC: **Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE.** In: Diabetes / metabolism research and reviews 18 3 (2002). Suppl.; S. 82-85.
216. Handelman GJ; Walter MF; Adhikarla R; Gross J; Dallal GE; Levin NW; Blumberg JB: **Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis.** In: Kidney international 59 (2001). Nr. 5, S. 1960-1966.
217. Himmelfarb J; Kane J; McMonagle E; Zaltas E; Bobzin S; Boddupalli S; Phinney S; Miller G: **Alpha and gamma tocopherol metabolism in healthy subjects and patients with end-stage renal disease.** In: Kidney international 64 (2003). Nr. 3, S. 978-991.
218. Maachi K; Berthoux P; Burgard G; Alamartine E; Berthoux F: **Results of a 1-year randomized controlled trial with omega-3 fatty acid fish oil in renal transplantation under triple immunosuppressive therapy.** In: Transplantation proceedings 27 (1995). Nr. 1, S. 846-849.
219. Maccarrone M; Manca-di-Villahermosa S; Meloni C; Massoud R; Mascali A; Guarina R; Finazzi-Agrò A; Taccone-Gallucci M: **Arachidonate cascade, apoptosis, and vitamin E in peripheral blood mononuclear cells from hemodialysis patients.** In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 40 (2002). Nr. 3, S. 600-610.
220. Marcucci R; Zanazzi M; Bertoni E; Rosati A; Fedi S; Lenti M; Prisco D; Castellani S; Abbate R; Salvadori M: **Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients.** In: Transplantation 75 (2003). Nr. 9, S. 1551-1555.

221. Ohkawa S; Yoneyama T; Shimoi K; Takita T; Maruyama Y; Kumagai H: **Pro-oxidative effect of alpha-tocopherol in the oxidation of LDL isolated from co-antioxidant-depleted non-diabetic hemodialysis patients.** In: *Atherosclerosis* 176 (2004). Nr. 2, S. 411-418.
222. Rajbala A; Sane AS; Shah PR; Mishra VV; Patel SM; Shah SA; Shah VR; Trivedi HL: **Effect of renal transplantation (surgical stress) on serum levels of oxidants and reducing system.** In: *Panminerva Medica* 41 (1999). Nr. 1, S. 31-34.
223. Srinivasa R; Dakshinamurty KV; Saibaba KS; Raghavan MS; Vijayabhaskar M; Sreekrishna V; Ambekar JG; Jayaseelan L: **Oxidative stress in haemodialysis--intradialytic changes.** In: *Redox report: communications in free radical research* 6 (2001). Nr. 5, S. 303-309.
224. Srinivasa R; Dakshinamurty KV; Saibaba KS; Sheela RB; Venkataramana G; Sreekrishna V; Ambekar JG; Jayaseelan L: **Oxidative stress in haemodialysis: immediate changes caused by passage of blood through the dialyser.** In: *Annals of clinical biochemistry* 38 (2001). Nr. Pt 4, S. 401-405.
225. Tarng DC; Wen C; Huang TP; Chen CL; Liu TY; Wei YH: **Increased oxidative damage to peripheral blood leukocyte DNA in chronic peritoneal dialysis patients.** In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 13 (2002). Nr. 5, S. 1321-1330.
226. Usberti M; Gerardi G; Gazzotti RM; Benedini S; Archetti S; Sugherini L; Valentini M; Tira P; Bufano G; Albertini A; Di LD: **Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients.** In: *Nephron* 91 (2002). Nr. 1, S. 25-33.
- Primärstudie, Studiendesign erfüllt Einschlusskriterien nicht**
227. Aguilera A; Bajo MA; del Peso G; Diez JJ; Codoceo R; Rebollo F; Mariano M; Selgas R: **True deficiency of antioxidant vitamins E and A in dialysis patients. Relationship with clinical patterns of atherosclerosis.** In: *Advances in peritoneal dialysis* 18 (2002). Nr. S. 206-211.
228. Badiou S; Cristol JP; Morena M; Bosc JY; Carbonneau MA; Dupuy AM; Descomps B; Canaud B: **Vitamin E supplementation increases LDL resistance to ex vivo oxidation in hemodialysis patients.** In: *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 73 (2003). Nr. 4, S. 290-296.
229. Bayés B; Pastor MC; Bonal J; Juncà J; Romero R: **Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E.** In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 (2001). Nr. 11, S. 2172-2175.
230. Bonnefont-Rousselot D; Lehmann E; Jaudon MC; Delattre J; Perrone B; Rechke JP: **Blood oxidative stress and lipoprotein oxidizability in haemodialysis patients: effect of the use of a vitamin E-coated dialysis membrane.** In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15 (2000). Nr. 12, S. 2020-2028.
231. Buoncristiani U; Galli F; Rovidati S; Albertini MC; Campus G; Canestrari F: **Oxidative damage during hemodialysis using a vitamin-E-modified dialysis membrane: a preliminary characterization.** In: *Nephron* 77 (1997). Nr. 1, S. 57-61.

232. Chiarelli F; Santilli F; Sabatino G; Blasetti A; Tumini S; Cipollone F; Mezzetti A; Verrotti A: **Effects of vitamin E supplementation on intracellular antioxidant enzyme production in adolescents with type 1 diabetes and early microangiopathy.** In: Pediatric research 56 (2004). Nr. 5, S. 720-725.
233. Cross JM; Donald AE; Nuttall SL; Deanfield JE; Woolfson RG; Macallister RJ: **Vitamin C improves resistance but not conduit artery endothelial function in patients with chronic renal failure.** In: Kidney international 63 (2003). Nr. 4, S. 1433-1442.
234. Galli F; Varga Z; Balla J; Ferraro B; Canestrari F; Floridi A; Kakuk G; Buoncristiani U: **Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients.** In: Kidney international. Suppl. 78 (2001). S. 148-154.
235. Ghiadoni L; Cupisti A; Huang Y; Mattei P; Cardinal H; Favilla S; Rindi P; Barsotti G; Taddei S; Salvetti A: **Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure.** In: Journal of nephrology 17 (2004). Nr. 4, S. 512-519.
236. Giray B; Kan E; Bali M; Hincal F; Basaran N: **The effect of vitamin E supplementation on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in hemodialysis patients.** In: Clinica Chimica Acta 338 (2003). Nr. N1-2, S. 91-98.
237. Hassan MQ; Hussain SA; Zaki MA; Alsharif NZ; Stohs SJ: **Protective effects of antioxidants against uraemia-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in humans.** In: Pharmacology & toxicology 77 (1995). Nr. 6, S. 407-411.
238. Islam KN; O'Byrne D; Devaraj S; Palmer B; Grundy SM; Jialal I: **Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy.** In: Atherosclerosis 150 (2000). Nr. 1, S. 217-224.
239. Kan E; Undeger U; Bali M; Basaran N: **Assessment of DNA strand breakage by the alkaline COMET assay in dialysis patients and the role of Vitamin E supplementation.** In: Mutation research 520 (2002). Nr. 1-2, S. 151-159.
240. Loong CC; Chang YH; Wu TH; King KL; Yang WC; Wu CW; Lui WY: **Antioxidant supplementation may improve renal transplant function: A preliminary report.** In: Transplantation proceedings 36 (2004). Nr. 8, S. 2438-2439.
241. Maccarrone M; Meloni C; Manca-di-Villahermosa S; Cococchetta N; Casciani CU; Finazzi-Agrò A; Taccone-Gallucci M: **Vitamin E suppresses 5-lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route.** In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 37 (2001). Nr. 5, S. 964-969.
242. MacGinley R; Westhuyzen J; Saltissi D; Morgan C; Healy H; Thirlwell GK; Disney AP: **Evaluation of a novel vitamin E coated cellulosic membrane hollow fiber dialyzer.** In: ASAIO journal: a peer-reviewed journal of the American Society for Artificial Internal Organs 47 (2001). Nr. 1, S. 66-73.
243. Mydlík M; Derzsiová K; Rácz O; Sipulová A; Boldizsár J; Lovásová E; Hříbíková M: **Vitamin E as an antioxidant agent in CAPD patients.** In: The International journal of artificial organs 25 (2002). Nr. 5, S. 373-378.

244. Mydlík M; Derzsiová K; Rácz O; Sipulová A; Lovásová E; Molcányiová A; Petrovicová J: **Vitamin E-coated dialyzer and antioxidant defense parameters: three-month study.** In: Seminars in nephrology 24 (2004). Nr. 5, S. 525-531.
245. Panzetta O; Cominacini L; Garbin U; Fratta Pasini A; Gammara L; Bianco F; Davoli A; Campagnola M; de Santis A; Pastorino AM: **Increased susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients on maintenance hemodialysis: effects of fish oil and vitamin E administration.** In: Clinical nephrology 44 (1995). Nr. 5, S. 303-309.
246. Saran R; Novak JE; Desai A; Abdulhayoglu E; Warren JS; Bustami R; Handelman GJ; Barbato D; Weitzel W; D'Alecy LG; Rajagopalan S: **Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease (CKD): A pilot study.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 18 (2003). Nr. 11, S. 2415-2420.
247. Satoh M; Yamasaki Y; Nagake Y; Kasahara J; Hashimoto M; Nakanishi N; Makino H: **Oxidative stress is reduced by the long-term use of vitamin E-coated dialysis filters.** In: Kidney international 59 (2001). Nr. 5, S. 1943-1950.
248. Smith KS; Lee CL; Ridlington JW; Leonard SW; Devaraj S; Traber MG: **Vitamin E supplementation increases circulating vitamin E metabolites tenfold in end-stage renal disease patients.** In: Lipids 38 (2003). Nr. 8, S. 813-819.
249. Sommerburg O; Sostmann, K; Grune, T; Ehrich, JH: **Oxidative stress in hemodialysis patients treated with a dialysis membrane which has alpha-tocopherol bonded to its surface.** In: BioFactors 10 (1999). Nr. 2-3, S. 121-124.
250. Varghese Z; Fernando RL; Turakhia G; Psimenou E; Fernando ON; Sweny P; Powis SH; Moorhead JF: **Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients.** In: Kidney International, Supplement 56 (1999). Nr. 71, S. 137-140.
251. Vela C; Cristol JP; Maggi MF; Ribstein J; Mimran A; Descomps B; Mourad G: **Oxidative stress in renal transplant recipients with chronic rejection: rationale for antioxidant supplementation.** In: Transplantation proceedings 31 (1999). Nr. 1-2, S. 1310-1311.
252. Vela C; Cristol JP; Ribstein J; Mimran A; Descomps B; Mourad G: **Antioxidant supplementation and chronic renal transplant dysfunction.** In: Transplantation proceedings 32 (2000). Nr. 2, S. 427-428.

Tier- oder Phantomstudie

253. Rabl H: **Gesicherte klinische Indikationen für die parenterale Anwendung von antioxidativen Vitaminen.** In: Aktuelle Ernährungsmedizin Klinik und Praxis 22 (1997). Nr. 5, S. 270-275.
254. Ziouzenkova O; Asatryan L; Tetta C; Wratten ML; Hwang J; Sevanian A: **Oxidative stress during ex vivo hemodialysis of blood is decreased by a novel hemolipodialysis procedure utilizing antioxidants.** In: Free radical biology & medicine 33 (2002). Nr. 2, S. 248-258.

Nur als Abstract publiziert

255. Boaz M; Smetana S; Weinstein T; Matas Z; Gaffer U; Iaina A; Knecht A; Weissgarten Y; Fainaru M; Green M: **Secondary prevention using antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease: SPACE**. In: European Heart Journal 21 (2000). Abstract Suppl., S. 458.
256. Boaz M; Weinstein T; Matas Z; Gaffer U; Iaina A; Knecht A; Weissgarten Y; Brunner D; Fainaru M; Green M; Smetana S: **Secondary prevention using antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease: Space**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 15 (2000). Nr. 9, S. A111.
257. Caceres MS; Ocqueteau M; Panes O; Jara A; Arce I; Quiroga T; Pereira J; Mezzano D: **Enhanced monocyte tissue factor expression in patients with chronic renal failure is modulated by alpha-tocopherol**. In: Haemostasis 30 (2000). Nr. 1-2, S. 75.
258. Cirina P; Amore A; Chiesa M; Conti G; Peruzzi L; Coppo R: **Control of glucose-induced oxidative stress in mesothelial cells by anti-oxidant supplementation of peritoneal dialysis fluids (PDF)**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 16 (2001). Nr. 6, S. A193.
259. Clermont G; Lecour S; Lahet JJ; Siohan P; Vergely C; Chevet D; Rifle G; Rochette L: **Oxidative stress is increased in chronic renal failure patients and exacerbated by hemodialysis**. In: Free Radical Biology and Medicine 29 (2000). Suppl. 1, S. 107.
260. Domenici F; Vannucchi MT; Meirelles M; Russo H; Jordao A; Louzada R; Vannucchi H: **Study of oxidative DNA damage in chronic renal patients on peritoneal dialysis and hemodialysis supplemented with vitamin E**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 17 (2002). Abstracts Suppl. 1, S. 278-279.
261. Palumbo R; Vitaliano E; Paone A; Brunetti G; Bondanini F; Blefari T; Gatta L: **Coenzyme Q10, vitamin E, beta-carotene and lipoprotein peroxidation in chronic renal failure**. In: Journal of the American Society of Nephrology 10 (1999). Program and Abstracts Issue, S. 667A.
262. Pincemail J; Bovy C; Chapelle JP; Gielen J; Defraigne JO; Rorive G: **Markers of oxidative stress linked to increased risk of cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients**. In: Free Radical Biology and Medicine 31 (2001). Nr. 10, S. 113.
263. Racek J; Eiselt J; Trefil L; Opatrny KJ: **Influence of vitamin c infusion and vitamin e modified membrane on markers of oxidative stress during hemodialysis [abstract]**. In: XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialysis & Transplant Association, September 5-8, 1999, Madrid, Spanien 1999.
264. Racek J: **Oxidative stress and its modification by antioxidants in hemodialysis patients**. In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 39 (2001). Special Suppl., S. 94.
265. Smith KS; Ridlington JW; Leonard SW; Mitchel N; Traber MG: **Vitamins E and C in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis**. In: FASEB Journal 16 (2002). Nr. 5, S. A989.

266. Zwolinska D; Grzeszczak W; Polak-Jonkisz D; Morawska Z: **Vitamin C / VC / in children with chronic renal failure /CRF/**. In: Nephrology Dialysis Transplantation 11 (1996). Nr. 6, S. A134

Doppelt

267. Nazrul I; O'Byrne D; Devaraj S; Palmer B; Grundy SM; Jialal I: **Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy**. In: Atherosclerosis 150 (2000). Nr. 1, S. 217-224.
268. Panzetta O; Cominacini L; Garbin U; Fratta P; Gammaro L; Bianco F; Davoli A; Campagnola M; De Santis A; Pastorino AM; Lo Cascio V: **Increased susceptibility of LDL to in vitro oxidation in patients on maintenance hemodialysis: Effects of fish oil and vitamin E administration**. In: Clinical nephrology 44 (1995). Nr. 5, S. 303-309.

Nicht beschaffbar

269. O. N.: **American journal of kidney diseases**. In: American Journal of Kidney Diseases 45 (2005). Suppl., S. 8-280.
270. Candido R; Fabris B; Cooper ME: **Treatment for diabetic nephropathy - A review of the recent patent literature**. In: Drugs 5 (2002). Nr. 3, S. 237-265.
271. Dahlgren H: **Can intake of antioxidants prevent disease? A systematic review: abstract**. In: Abstr Int Soc Technol Assess Health Care (1998). Nr 14, S. 55.
272. Franzosi MG; Brunetti M; Marchioli R; Marfisi RM; Tognoni G; Valagussa F: **Cost-effectiveness analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) after myocardial infarction (Structured abstract)**. In: Pharmacoeconomics 4 (2001). Nr. 19, S. 411-420.
273. Hirasaka N; Liang XM; Mune M: **Atherosclerosis and vascular calcification in hemodialysis patients**. In: Clinical calcium 14 (2004). Nr. 6, S. 85-90.
274. Marcucci R; Zanazzi M; Bertoni E; Brunelli T; Fedi S; Evangelisti L; Pepe G; Rogolino A; Prisco D; Abbate R; Gensini GF; Salvadori M: **Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients: new insights**. In: Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation 13 Suppl 1 (2000). S. 419-424.
275. Olyaei AJ; deMattos AM; Bennett WM: **Cardiovascular complications of immunosuppressive agents in renal transplant recipients**. In: Expert Opinion on Drug Safety 4 (2005). Nr. 1, S. 29-44.
276. Ramos R; Moreso F; Gomez-Gerique N; Martinez-Castelao AM: **Oxidative stress and vitamin C treatment effect in End Stage Renal Disease patients starting hemodialysis**. In: Journal of the American Society of Nephrology 13 (2002). Program and Abstracts Issue, S. 737A.
277. Yukawa S; Sonobe M; Tone Y; Yukawa A; Mimura K; Mune M; Maeda T; Nomoto H; Nishide I: **Prevention of aortic calcification in patients on hemodialysis by long-term administration of vitamin E**. In: Journal of nutritional science and vitaminology Spec No (1992). S. 187-190.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.